

Un Syndrome Méningé dans les Cirrhoses.

*Contribution à l'Etude
des Insuffisances Hépatiques.*

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Mars 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Victor ÉDOUARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômé d'Hygiène.

né à CHATILLON-SUR-CHALARONNE (Ain) le 22 Novembre 1891.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

UN SYNDROME MÉNINGÉ DANS LES CIRRHOSES

Contribution à l'Etude
des Insuffisances hépatiques.

Un Syndrome Méningé dans les Cirrhoses.

*Contribution à l'Etude
des Insuffisances Hépatiques.*

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Mars 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Victor ÉDOUARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômé d'Hygiène.

né à CHATILLON-SUR-CHALARONNE (Ain) le 22 Novembre 1894.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire..... MM. H. HUGOUNENQ.
Doyen..... J. LEPINE.
Assesseur..... ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	ROOTE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	X.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie.....	BRETIN.
Histologie.....	GUIART.
Physiologie.....	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	VILLARD.
Hygiène.....	ARLOING (F)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN
Pharmacologie.....	COURMONT (P.)
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — — Urologie.....	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie.....	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie.....	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT Léon.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien)	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROQUE, président ; SAVY, assesseur ;
CORDIER V. et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

JEAN ÉDOUARD

Garde général des Eaux et Forêts

Tué au Lingekopf, le 22 Juillet 1945

A MES PARENTS ET GRANDS-PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ROQUE

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Lyon

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT
Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MM. ROLLET, professeur de clinique ophtalmologique.

WEILL, professeur de clinique infantile.

GONNET, accoucheur des hôpitaux.

Services hospitaliers :

MM. DESGOUTTES, chirurgien des hôpitaux.

CORDIER, professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

ROQUE, professeur de clinique médicale.

PÉHU, médecin des hôpitaux.

BOUCHUT, médecin des Hopitaux.

A MES PROFESSEURS

A MES JUGES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UN SYNDROME MÉNINGÉ DANS LES CIRRHOSSES

Contribution à l'Etude
des Insuffisances hépatiques

AVANT-PROPOS

Avant d'entreprendre cette étude, nous tenons à adresser à tous ceux qui nous ont aidé de leurs conseils et de leur expérience, un hommage de remerciements sincères.

Monsieur le Docteur BOUCHUT, tout d'abord, à qui nous devons non seulement une grande part de notre éducation médicale, mais encore l'idée et les éléments mêmes de ce travail. Pendant un semestre d'externat, il nous fit profiter de son enseignement clinique ; et, lorsque nous eûmes quitté son service, il continua à nous éclairer de ses conseils et de ses leçons. Il se prêta, avec une inlassable complaisance, aux nombreuses sollicitations dont il fut l'objet de notre part pour l'établissement de cette thèse ; qu'il veuille bien accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur ROQUE, dont nous avons, au cours de notre externat, suivi avec tant d'intérêt les

leçons cliniques et l'enseignement journalier, a bien voulu accepter de présider notre jury de thèse. Nous avons trouvé auprès de lui l'accueil le plus bienveillant, et nous apprécions à toute sa valeur l'honneur qu'il nous a accordé ; qu'il nous permette de lui en exprimer ici notre sincère gratitude.

Nous remercions enfin notre camarade et ami Ch. PÉTOURAUD, interne des Hôpitaux, qui s'est mis de si bon cœur à notre disposition, alors que, obligé de quitter Lyon pour une installation prématurée, nous éprouvions les plus grandes difficultés pour assurer la documentation bibliographique de ce travail encore inachevé. Nous sommes heureux de pouvoir lui redire ici toute notre vive affection.

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'apparition possible d'accidents nerveux divers au cours de l'évolution d'une cirrhose est une notion bien connue aujourd'hui ; les cas de coma, de délire, de crises convulsives sont d'observation assez fréquente dans les services hospitaliers, et la littérature médicale contemporaine en offre de nombreux exemples.

Pourtant, la connaissance de ces troubles nerveux des hépatites chroniques est une acquisition relativement récente ; les anciens classiques ne parlent guère que de ceux que l'on observe dans l'atrophie jaune aiguë ; pour les cirrhoses, ou bien il n'en est pas question, ou bien on considère ces complications comme des faits d'une exceptionnelle rareté. Jaccoud, Frerichs en font mention ; Trousseau, dans une clinique sur les cirrhoses, exposait en ces termes son opinion et celle de ses contemporains (1877) : « La cessation
« des fonctions du foie entraîne la cessation des

« métamorphoses de la matière et, par suite, l'accu-
« mulation dans le sang des substances qui, à la suite
« de ces métamorphoses, constituent les éléments de
« la bile. C'est alors qu'apparaît dans l'urine une foule
« de substances étrangères à l'organisme... Comment
« donc se fait-il que, dans ces cas d'acholie chronique,
« on n'observe pas les troubles nerveux qui ont été
« signalés dans l'atrophie aiguë du foie, c'est-à-dire
« du délire, des convulsions, du coma ? Ou, du moins,
« que de pareils faits soient des plus exceptionnels,
« puisque je n'en ai pas observé, et que Frérichs n'en
« a pu citer que deux cas. »

Mais il faut attendre que les progrès de la physiologie aient permis une connaissance plus précise du rôle complexe de la cellule hépatique, pour voir les cliniciens aborder, avec l'étude des insuffisances fonctionnelles et des interréactions d'organe à organe, le retentissement sur le système nerveux de l'altération ou de la suppression de l'activité fonctionnelle du foie. C'est, entre autres, Klippel, en 1892, qui signale l'importance de l'insuffisance hépatique dans certaines maladies mentales. Puis, Laignel Lavastine étudie des cas de délire attribuables à la même cause. Mais, nulle part, aucun auteur ne fait mention de troubles nerveux auxquels on puisse attribuer une origine méningée. Et pourtant, le Kernig, la raideur de la nuque, l'attitude en chien de fusil auraient certainement attiré l'attention d'observateurs aussi avertis. On peut donc supposer qu'après avoir diagnostiqué la méningite chez le cirrhotique, ils n'ont pas saisi la liaison entre les deux faits. Il est vrai qu'un diagnos-

tiç précis n'était guère possible encore sur ce point : la première ponction lombaire n'a été pratiquée par Qwincke qu'en 1890, et il faudra encore une dizaine d'années avant que la connaissance des modifications pathologiques du liquide céphalo-rachidien permette d'aborder l'étude des réactions méningées, dont les premières observations, avec analyses et recherches biochimiques, ont été publiées vers 1900.

Le premier, Léopold Lévi, parmi les 27 observations de troubles nerveux dus à l'insuffisance hépatique qu'il rapporte dans sa thèse de 1895, va nous fournir quelques faits analogues à ceux que nous avons pu observer ; nous aurons l'occasion de les exposer plus loin en détail.

Plus récemment, le Professeur M. Labbé (1910), puis ses collaborateurs (Labbé et Bith, 1912 ; Labbé-Baumgartner, 1914), soulignent la coïncidence, dans les cas de paralysie et de contractures qu'ils rapportent, des troubles nerveux avec une acidose très nette ; et ils étudient la valeur clinique de ce symptôme dans l'insuffisance hépatique.

Le Damany (de Rennes) étudie, en 1914, les insuffisances hépatiques mono-symptomatiques, et parmi les formes nerveuses, à côté d'une forme céphalalgique et d'une forme délirante, il décrit une forme convulsive, dont quelques points peuvent être rapprochés des faits que nous avons notés.

Pendant la guerre, en 1915, Grenet a observé, à la VI^e armée, deux cas d'ictère, accompagné de syndrome méningé chez des paludéens. C'est le premier fait que nous avons trouvé, où les troubles nerveux d'origine

hépatique sont réunis sous le nom de syndrome méningé. Nous n'avons pu en prendre connaissance que par des comptes rendus sommaires ; mais il semble bien qu'il s'agisse là de troubles méningés d'ordre probablement infectieux, comme on en a observé vers cette époque (Synd. Guillain-Richet), plutôt que de phénomènes attribuables à la seule déficience hépatique.

Dernièrement, M. Fiessinger, en étudiant les manifestations nerveuses de l'insuffisance hépatique, déclare avoir observé parfois des douleurs lombaires vives, accompagnées de raideur dorsale. Mais, dit-il, « siégeant uniquement dans les masses musculaires et sans qu'on puisse incriminer un état méningé quelconque.

Rappelons également les recherches entreprises à la clinique du Professeur Bar, ainsi que celles de Labbé, Hutinel et Nepveux, sur les troubles nerveux de l'insuffisance hépatique dans la grossesse.

Enfin, en terminant cette revue sommaire des manifestations nerveuses signalées au cours des hépatites, jusqu'à ces dernières années, il faut citer les recherches et les travaux de Wilson, Hall, Strümpel, Westphal, Söderbergh, etc., qui ont établi l'existence des dégénérescences neuro-hépatiques, dont la pseudosclérose et la maladie de Wilson sont les types les mieux précisés. Les hypothèses pathogéniques émises par ces auteurs pourraient aisément être appliquées aux troubles nerveux des cirrhotiques.

En somme, nous avons rencontré, dans cette recherche des manifestations nerveuses diverses au cours

d'affections hépatiques, et en dehors même des cirrhoses. A part les cas douteux de Fiessinger, seuls Léopold Lévi et Labbé nous fournissent quelques cas de syndrome méningé chez un cirrhotique.

Exposé.

Ces faits semblaient donc n'avoir pas encore attiré l'attention, quand, en 1923, MM. Bouchut et Bernheim en rapportèrent deux cas à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon. De plus, à quelques mois de distance, les mêmes auteurs signalaient, chez un urémique, l'apparition d'un syndrome méningé analogue. Puis, à propos d'un cas de tétanie digestive, MM. Bouchut et Morénas soulignaient l'importance des lésions hépatiques, dans la genèse de certains phénomènes nerveux.

Enfin, en juin 1923, nous avons l'occasion d'examiner, dans le service du Docteur Bouchut, un jeune homme, éthylique avéré, qui, dans les derniers jours de l'évolution de sa cirrhose, présenta entre autres troubles nerveux, un syndrome méningé des plus nets. Dernièrement encore, au moment où nous terminions cette étude, MM. Cade et Morénas rattachaient également à l'insuffisance hépatique un cas de coma dyspeptique chez un malade porteur d'un néoplasme pylorique.

La coïncidence de ces faits, les caractères communs qui semblaient les rapprocher les uns des autres, la rareté même de certains d'entre eux, nous poussèrent, sur le conseil et avec l'aide de notre maître, M. le Docteur Bouchut, à entreprendre cette thèse. Si

nous nous sommes limité au syndrome méningé chez les cirrhotiques, au lieu d'envisager, comme l'avait fait Léopold Lévi, l'ensemble des troubles nerveux de l'insuffisance hépatique, c'est qu'aujourd'hui un sujet aussi vaste dépasse par trop le cadre de ce travail, et qu'il nous a fallu nous borner à n'étudier avec quelques détails que les seuls faits cliniques dont le hasard nous a permis d'être témoin. Nous les comparerons aux observations analogues antérieurement publiées ; nous nous efforcerons, par une critique serrée, d'en éliminer tous les cas douteux où l'on peut soupçonner l'intervention de facteurs étrangers à la question qui nous occupe. Nous montrerons ainsi que ces phénomènes méningés sont absolument indépendants de toute infection, de toute intoxication exogène, de toute lésion organique des méninges, des centres nerveux et de tout autre organe que le foie, et que, par conséquent, ils ne peuvent reconnaître comme origine que la seule perturbation des fonctions hépatiques.

Nous essayerons enfin d'en étudier la pathogénie, en les rapprochant des cas analogues constatés dans l'urémie et les travaux publiés sur les différentes manifestations nerveuses de l'insuffisance hépatique. Sans chercher à envisager en entier un chapitre aussi complexe et aussi vaste que celui des auto-intoxications, nous considérerons notre but comme atteint, si nous avons pu attirer l'attention sur une des faces peu connues de cette question, et, sans résoudre le problème, contribuer néanmoins à en préciser les termes et à restreindre tant soit peu le domaine des hypothèses.

CHAPITRE II

I. — Le Syndrome méningé.

Précisons, tout d'abord, quelques points, et le terme même de « syndrome méningé » qui pourra prêter à discussion. Faut-il n'admettre comme tels que les faits cliniques offrant au grand complet un tableau de méningite ? Ou, au contraire, peut-on se contenter de quelques symptômes nets, dûment constatés et notés ?

Au cours d'un état pathologique quelconque, d'origine infectieuse ou toxique, on peut voir apparaître les épiphénomènes méningés, dont les manifestations sont souvent très discrètes : de la céphalée, une somnolence plus ou moins prononcée, un peu de délire, une légère raideur difficile à mettre en évidence, etc. Symptomatologie fruste, dont l'interprétation, sans le secours du laboratoire, ne reposerait parfois que sur des **nuances**.

De même, on connaît le polymorphisme des méningites tuberculeuses de l'adulte, dont le diagnostic resterait souvent délicat sans la notion de bacilliose anté-

rieure, et surtout sans les données de la ponction lombaire.

Mais, dans tous ces cas, d'allure clinique peu nette, on se trouve en présence d'une « réaction » méningée, avec des lésions histo et anatomo-pathologiques que l'on pourrait constater sur des pièces d'autopsie, et qui, pendant la vie, provoqueront généralement des modifications sensibles du liquide céphalo-rachidien ; leur recherche, par une ponction lombaire, viendra lever tous les doutes, et souvent permettra de rattacher à leur véritable origine quelques faits d'interprétation délicate.

Il n'en est pas de même pour les cas que nous étudions, au contraire ; on sait qu'il existe des syndromes méningés sans réaction organique décelable ; des travaux relativement récents les ont précisés encore dans le cadre du méningisme des anciens auteurs. La ponction lombaire ne pourra donc que nous permettre de vérifier l'intégrité de l'appareil méningé ; c'est l'observation qui doit attirer notre attention sur lui. Par conséquent, nous n'avons retenu que les faits indéniables où le trouble méningé se manifestait de façon évidente, indiscutable : avec du Kernig, de la raideur de la nuque et du dos, des contractures des membres, une attitude en chien de fusil, des troubles oculaires, des paralysies. Symptômes si nets même que, dans un cas, et malgré les renseignements fournis par la ponction lombaire, leur constatation a pu conduire à une erreur de diagnostic, en faisant penser à une granulie méningée.

Il peut sans doute exister, et il existe sans doute dans les cirrhoses, comme dans l'urémie, des atteintes plus frustes, et plus fugaces. Il est possible que, chez les nombreux hépatiques journellement observés, quelques signes discrets, d'origine méningée, se présentent parfois, et passent naturellement inaperçus au milieu de la symptomatologie d'une hépatite à sa dernière période, plus bruyante et aussi plus immédiatement importante. Ces faits, s'ils existent, peuvent venir confirmer cette étude, mais n'offrent pas une précision clinique suffisante pour lui servir de base.

C'est donc par la clinique que nous établirons l'origine méningée des troubles nerveux constatés ; la ponction lombaire et les examens histo-pathologiques nous permettront ensuite d'établir l'intégrité du liquide céphalo-rachidien et du système cérébro-méningé.

La symptomatologie des méninges est presque entièrement d'emprunt, due à la réaction des cellules nerveuses sous-jacentes, de l'encéphale et des nerfs craniens, de la moelle et des racines rachidiennes. Seule peut-être, la douleur, céphalée ou rachialgie, pourrait à la rigueur être rapportée aux lésions méningées elles-mêmes ; encore est-il bien difficile de l'affirmer. Mais, sans aucune lésion locale, des troubles nerveux analogues peuvent se produire. Par exemple, les excitations corticales réflexes, si fréquentes chez les enfants ; de même, dans les intoxications, la substance nocive amenée par le sang au contact des élé-

ments nerveux. Enfin, au cours de diverses maladies infectieuses : pneumonie, rhumatisme articulaire aigu, etc., il n'est pas rare de constater un ensemble de symptômes qui pourraient faire croire à l'existence d'une lésion méningée. Pourtant, si, dans quelques cas, on a pu rencontrer une légère réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien, de nombreuses observations ont montré par contre l'intégrité absolue des méninges (Belanti, Auscher, Hutinel, etc.), et même l'absence de toute infection microbienne (Bergé, Claisse, etc.) ; la toxhémie seule est en cause.

Depuis longtemps déjà, Dupré avait décrit ces faits sous le nom de méningisme : « Terme qui s'applique
« ainsi à un ensemble de symptômes d'origine céré-
« brale, associés entre eux et provoqués par un état
« de souffrance de l'organe méningo-cortical. Cet état
« est lui-même sous la dépendance... soit d'un modi-
« fication légère et transitoire, telle qu'un trouble cir-
« culatoire momentané (anémie, congestion, œdème),
« soit d'une imprégnation toxique (phénomènes mé-
« ningés des intoxications et des infections) ; soit
« enfin d'un désordre fonctionnel quelconque, d'ori-
« gine réflexe ou autre, dont la raison anatomique
« échappe à l'examen des organes. »

Telles sont encore les principales hypothèses que nous aurons à discuter au chapitre de la pathogénie.

Quant à cette intégrité locale, que nous avons pu établir *post mortem*, par l'examen microscopique des pièces, elle ne peut être soupçonnée, pendant la vie, que par l'étude du liquide céphalo-rachidien.

II. — Rappel d'histo-physiologie du liquide céphalo-rachidien.

Quelques lignes rapides sur ce sujet classique nous permettront d'interpréter les résultats des analyses ; nous en empruntons les éléments à des articles récents de MM. les Professeurs Claude et Policard.

Le liquide céphalo-rachidien est produit par l'activité sécrétrice des plexus choroïdes (Grynfelt, Mestrezat, Euzière) des « glandes choroïdes » de Dandy. On peut le considérer comme représentant la partie dialysable du plasma sanguin, dont il reflète par conséquent la composition. On pourra donc y rechercher et y retrouver une substance toxique ou une toxine microbienne dont la présence a été signalée dans le sang.

Ce liquide subit une résorption : sa pression normale, inférieure à la pression artérielle, est néanmoins supérieure à la pression veineuse ; il obéira donc aux lois physiques de l'osmose et s'écoulera peu à peu, par différentes voies.

Soit, par l'intermédiaire des villosités arachnoïdiennes, dans les lacs et sinus sanguins céphaliques (Key, Retzius, Weed).

Soit par les gaines conjonctives lacunaires périvasculaires qui prolongent les espaces sous-arachnoïdiens (Mott).

Soit enfin, à la fois par les gaines périvasculaires et périneurales, dans les « capillaires frontières » de Cathelin, à disposition spongieuse, d'où il est résorbé

par les lymphatiques pour être déversé dans la citerne de Pecquet et de là, dans la circulation veineuse.

Quel que soit ce mode, ou plutôt ces modes de résorption, car il est probable que chacune de ces voies joue son rôle plus ou moins considérable, il se crée ainsi, des ventricules latéraux aux espaces sous-arachnoïdiens, une sorte de quatrième circulation (Cathelin).

Toute perturbation apportée à l'acte sécrétoire des cellules choroïdiennes, ou des conditions dans lesquelles il s'exerce, provoquera diverses modifications à l'état normal du liquide céphalo-rachidien.

Au point de vue purement physique, une élévation de la pression artérielle, ou parfois une excitation due à des substances toxiques, provoqueront des variations de la pression du liquide, constatables au manomètre de Claude. Chimiquement, une intoxication ou une irritation, amèneront une altération de la composition du liquide : diminution, ou surtout, augmentation d'éléments normaux ou apparition de substances anormales.

De même, tout ralentissement de la résorption, par une hémorragie, une thrombo-phlébite des sinus, une compression des veines cérébrales, se manifestera par l'augmentation de la tension manométrique. Si un obstacle, compression ou oblitération inflammatoire d'un orifice, vient entraver l'écoulement local, il se créera alors un syndrome de méningite séreuse partielle, avec hypertension locale, décrites par Claude.

D'autre part, cette circulation s'effectue au travers d'espaces conjonctifs. Que ce milieu conjonctif su-

bisse une réaction pathologique, le liquide qui le baigne subira une modification parallèle et, par conséquent, surtout d'ordre cytologique. Au lieu d'être presque complètement privé d'éléments cellulaires (à peine un ou deux lymphocytes par millimètre cube, à l'état normal), on observera de la polynucléose dans les affections aiguës, de la lymphocytose dans les inflammations chroniques, de l'éosinophilie dans les processus de réparation. De plus, dans certains cas, la réaction du tissu conjonctif pourra modifier la teneur en albuminoïde du liquide céphalo-rachidien par la production d'exsudats lymphatiques. D'où la nécessité de distinguer deux sortes d'hyperalbuminose : l'une d'origine conjonctive, l'autre d'origine choroïdienne, reflet de la teneur en albumine du sang circulant.

Enfin, certains auteurs ont attribué au liquide céphalo-rachidien d'autres fonctions encore : Lœper, Polizzi, admettent que les produits de désintégration des centres nerveux, graisses et lipoïdes divers, sont résorbés au niveau des plexus. Pour Fleischmann, les plexus auraient un rôle antitoxique pour certains produits, qui seraient fixés et absorbés par leur revêtement. Petit et Girard auraient constaté l'existence de cellules présentant l'apparence de glandes à sécrétion interne, qui déversaient dans le liquide certains produits destinés à être résorbés ultérieurement. Plus récemment, Von Monakow et ses élèves soutiennent la même idée et attribuent à l'activité de ces cellules un rôle important dans le développement, l'intégrité et le fonctionnement régulier du système nerveux.

Enfin, Kitabayashi accorde aux plexus une action protectrice et un rôle de défense contre les perturbations que peuvent apporter des traumatismes d'ordre psychique.

C'est ainsi que l'étude du liquide céphalo-rachidien permet de confirmer un diagnostic de méningite aiguë ou chronique, de dépister la syphilis ou la tuberculose, en dehors même des recherches bactériologiques. Si on a pu essayer de différencier cliniquement des symptômes d'inflammation, d'intoxication, d'hypertension intracrânienne, et de distinguer des symptômes spinaux et des symptômes centraux, on a réussi à constituer quelques grands cadres cliniques. Mais il est difficile de pousser plus loin cette systématisation. Au contraire, la ponction lombaire permettra de déterminer la part qui revient aux modifications du sang, aux altérations des plexus choroïdes, et celle qui relève des modifications du tissu conjonctif arachnoïdien.

En appliquant ces données à notre étude, nous demanderons à cette exploration :

D'établir l'absence de réaction inflammatoire par une tension, une formule cytologique et une composition chimique normales ;

D'éliminer de même la tuberculose et la syphilis.

Reste donc à rechercher dans ce liquide des substances anormales, plus ou moins toxiques, amenées par le sang, directement liées à une déficience des principales fonctions hépatiques, et dont les unes sont bien connues, mais d'autres encore hypothétiques.

CHAPITRE III

Diagnostic des différentes causes de syndrome méningé de la cirrhose.

L'apparition de complications méningées chez un cirrhotique peut être due à bien des causes diverses.

Nous ne retiendrons que les cas, où, avec des symptômes méningés nets, le foie seul présente des lésions à l'examen anatomo-pathologique, comme aussi aux recherches bactériologiques et aux analyses bio-chimiques ; tous les autres organes, système nerveux central et méninges en particulier, étant absolument sains (autant du moins que les connaissances actuelles permettent de l'affirmer). L'hypothèse de l'insuffisance hépatique seule pourra être invoquée, à l'exclusion de toute autre, pour expliquer l'apparition des troubles nerveux.

Passons donc en revue les différents cas possibles, afin de pouvoir éliminer les causes d'erreur, et tenter de répondre d'avance aux critiques que pourraient soulever nos observations.

1^{re} — *Atteinte d'organes autres que le foie.*

En dehors, bien entendu, du système nerveux, il faut citer en premier lieu le rein. On connaît l'étroite interdépendance fonctionnelle qui réunit les deux organes : l'élimination rénale ne pouvant se faire normalement que sur des matériaux de déchet déjà modifiés par le foie et présentés sous leur forme la moins nuisible. Ainsi, les débris azotés des albuminoïdes et des nucléo-protéides sont présentés sous forme d'urée, corps « hyperatoxique » (Hugounencq, Morel). Toute défaillance de l'un de ces organes retentira plus ou moins rapidement, mais fatalement, sur l'autre, et un moment viendra où il sera bien difficile de préciser quelle est la lésion primordiale, ou même s'il n'y a pas eu atteinte simultanée par une même cause. Ainsi, par exemple, dans l'ictère grave, où nous voyons en présence trois théories, de l'origine hépatique, de l'origine rénale et de l'hépatonéphrite de Richardière.

Si, dans l'insuffisance hépatique, le rein peut parer, pendant quelque temps, aux accidents menaçants, par l'élimination supplémentaire d'une urine hypertoxique, il arrive presque toujours un moment où, soit lésé par lui-même, soit altéré par les produits toxiques anormaux qui le traversent, il devient insuffisant lui aussi, et les deux auto-intoxications s'additionnent (Laucereaux, Massalongo, Courmont). Merklen regarde même l'azotémie comme constante dans les ictères infectieux.

De même, dans les néphrites chroniques avec rétention azotée, l'activité du foie peut, pendant longtemps, suppléer le rein défaillant : lorsque, atteint à son tour, il devient secondairement insuffisant, une crise d'urémie aiguë éclate, où les deux insuffisances se réunissent pour créer cette forme clinique décrite par Debove sous le nom d'urémie hépatique.

Donc, premier facteur d'erreur à éliminer ; la co-existence d'une cirrhose et d'une lésion rénale rendant bien difficile la détermination des rôles respectifs qu'ils peuvent remplir dans la production de troubles nerveux. (On sait, en effet, qu'un pareil syndrome méningé a été signalé dans l'urémie, bien qu'il ne soit peut-être pas impossible d'envisager l'hypothèse d'un rapport assez étroit entre ces deux faits.) Première difficulté aussi, de rencontrer une insuffisance hépatique suffisante pour donner des accidents nerveux avec des reins assez résistants pour être restés intacts.

De même, et pour des raisons analogues, il ne serait pas possible de tenir compte de cas où la cirrhose avec insuffisance hépatique serait compliquée d'une cardiopathie (foies cardiaque, cardio-tuberculeux, etc., etc.). On a même signalé récemment une forme spéciale d'endocardite infectieuse, à très longue évolution, et s'accompagnant d'un syndrome méningé dû à des foyers, parfois très minimes, de ramollissement cérébral (Claude, Lereboullet, Manzoni).

2^o — *Lésions hépatiques autres que la cirrhose.*

En premier lieu, naturellement, toutes les hépatites hypertrophiques où, à côté de lésions destructives, l'examen histologique montre des zones de régénération active et de prolifération cellulaire. Pourtant, on a pu quelquefois observer dans ces cas quelques manifestations d'insuffisance, ainsi que nous le verrons en étudiant la physio-pathologie hépatique ; nous en relatons d'ailleurs un cas (Obs. I).

A cette même catégorie de faits se rattachent les formes particulières d'insuffisance hépatique que l'on rencontre dans la goutte, et surtout dans le diabète. Celui-ci, en effet, peut présenter des complications nerveuses variées, parmi lesquelles le syndrome méningé a été maintes fois constaté (Labbé). Mais alors, un nouvel élément vient s'ajouter, la présence constante d'une acidose très nette, que l'on a d'ailleurs cherchée, et parfois trouvée, en dehors du diabète (Labbé, Bith, Baumgartner) et à laquelle on a voulu rattacher la production des accidents nerveux de l'insuffisance hépatique.

Le paludisme, que l'on peut voir coexister avec une cirrhose atrophique, peut également se présenter sous des formes nerveuses, de symptomatologie variée, où seule, l'infection par l'hématozoaire peut être mise en cause.

Enfin, toute la série des infections hépatiques aiguës que l'on pourrait observer, soit à titre d'épiphénomène, soit comme complications terminales.

Ainsi, les abcès, les angiocholites, les cholécystites suppurées, où l'on a signalé des troubles méningés d'origine septicémique.

On a décrit sous le nom de syndrome de Guillain et Richet, une forme particulière d'ictère aigu, fébrile, généralement bénin, et s'accompagnant de façon constante d'un état méningé net, avec céphalée, Kernig, photophobie, vomissements, raie méningitique. Les ponctions lombaires n'ont donné qu'un liquide clair, généralement hypertendu, sans réaction cytologique. Malgré l'insuccès des hémocultures, la plupart des auteurs qui l'ont observé (Fiessinger, Sourdel, Clarac, Brissaud, Widal, Parvu, etc.), en font une maladie infectieuse aiguë spéciale, de peu de gravité. Quelle qu'en soit d'ailleurs la nature, la coexistence de phénomènes méningés avec un ictère fébrile devra toujours nous faire penser à la possibilité d'un cas analogue.

L'évolution normale d'une cirrhose est, dans la grande majorité des cas, abrégée par l'apparition plus ou moins brusque de complications généralement très graves, sinon toujours mortelles : l'affaiblissement de l'organisme, la déficience de son principal organe de défense, ouvrent la porte à toutes les infections. Le malade succombera parfois à une pneumonie ou à une broncho-pneumonie ; or, on a vu que ces affections isolées pouvaient s'accompagner d'un syndrome méningé. Parfois même, l'infection microbienne passe inaperçue, la pneumococcie insoupçonnée va se localiser sur les méninges et sa découverte sera une surprise d'autopsie, ainsi que dans le cas suivant,

rapporté par Truelle et Cornet : une brigthique, avec insuffisance hépatique, qui, depuis plusieurs années, présentait de temps à autre des accidents urémiques, succomba en quarante-huit heures. On croyait à une urémie nerveuse, la nécropsie décèle une méningite à pneumocoques.

D'autres fois, c'est la tuberculose, qui, après être restée longtemps discrète, ne se manifestant presque que par sa contribution étiologique à la cirrhose, éclate brusquement en une granulie terminale. De nombreuses observations de troubles nerveux par insuffisance hépatique se rapportent en réalité à une méningite tuberculeuse terminale, attestée à la vérification par la présence de granulations typiques. Quelques-uns des cas cités par Léopold Lévi semblent bien appartenir à cet ordre de faits. (*Archives générales de Médecine*, 1896, p. 221, Obs. I.)

Enfin, c'est assez fréquemment un ictère grave qui viendra emporter le cirrhotique, et qui même offrira alors souvent un aspect clinique un peu spécial. Pas ou peu d'ictère, mais une oligurie progressive, avec une teneur en urée de plus en plus diminuée. Des troubles nerveux apparaissent, de gravité croissante, somnolence, torpeur, coma hypothermique, avec sub-délire tranquille, et mort en quelques jours, hâtée parfois par des hémorragies abondantes. Mais on observe aussi des formes anormales, avec convulsions et même contractures. Nous avons déjà relevé le rôle des lésions rénales dans ce syndrome. Les troubles nerveux que l'on y rencontre sont dus, pour Brûlé, Garban (*in* Sergent), plutôt à une néphrite avec

azotémie, qu'il faut rattacher à la cause même qui a produit l'ictère grave. Quant aux autres phénomènes nerveux, ils cessent d'apparaître comme des conséquences de l'insuffisance hépatique, mais peuvent souvent être rattachés à la localisation directe sur les méninges, de l'agent pathogène, cause de l'ictère grave, ainsi, par exemple, dans l'ictère à spirochætes.

3° — *Complications dues à la cirrhose elle-même.*

D'autre part, une cirrhose peut provoquer l'apparition de certaines complications méningées, sans aucune infection surajoutée, simplement par la localisation anormale d'un de ses symptômes, par une hémorragie cérébro-méningée, d'une fréquence relative assez grande, et de modalités diverses (Janin). Les hémorragies font en effet partie du cortège symptomatique habituel des cirrhoses. Dès leur début, on a pu observer des épistaxis, des taches purpuriques aux membres inférieurs, etc. Mais c'est surtout à la période terminale que ces effusions sanguines prennent de l'importance. Les hématomés, parfois mortelles, les diverses hémorragies gastro-intestinales relèvent bien, pour une grande part, de l'hypertension portale. Mais il y a un autre facteur, l'altération sanguine, constatée et étudiée par le Professeur Doyon et ses élèves, puis par P.-E. Weill, Isch-Wall, etc. Faits qui ont été généralement rapportés à un trouble de la fonction fibrinogénique, auquel il faut ajouter la

possibilité de lésions encore mal définies des parois endothéliales vasculaires.

C'est bien là une forme d'insuffisance hépatique, mais dont les manifestations indirectes varient avec les localisations ; ce n'est pas une auto-intoxication. Quoiqu'il en soit, la localisation méningée du syndrome hémorragipare sera d'autant plus facilitée que souvent l'éthylisme chronique est en cause et aura pu provoquer des lésions de pachyméningite ou de dégénérescence granulo-graisseuse des parois vasculaires corticales. Si même il s'agissait d'un petit foyer hémorragique intra-cérébral, il pourrait néanmoins s'accompagner d'un syndrome méningé, ainsi que l'ont signalé Widal, Babinski, Lemierre, etc., mais avec réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien.

Donc, encore, nécessité de la ponction lombaire, et, en cas de nécropsie, d'une vérification minutieuse de l'intégrité des centres nerveux.

4^e — *Action du facteur étiologique de la cirrhose.*

En présence d'un syndrome méningé chez un cirrhotique, il faut tout d'abord songer à la probabilité d'une action directe de l'agent pathogène en cause. Considérons donc l'action des principaux facteurs étiologiques des cirrhoses : soit, parmi les toxiques exogènes, l'alcool ; soit, parmi les infections chroniques, la tuberculose et la syphilis.

Leur rôle a été très discuté ; pendant longtemps, avec Laënnec, on fit de l'alcool la cause exclusive de la cirrhose atrophique ; mais, les observations publiées, même les observations princeps, se rapportaient souvent à des individus tuberculeux, et on a admis la nécessité étiologique d'une infection, surtout tuberculeuse, venant se surajouter à l'intoxication éthylique. MM. Tripier, Roque, Cordier ont établi que la bacillose pouvait, à elle seule, provoquer l'apparition de cirrhoses du type Laënnec.

Pour d'autres auteurs, il y aurait seulement tuberculisation secondaire, favorisée par l'affaiblissement de l'organisme et par l'état d'anergie provoqué par l'insuffisance hépatique (Fiessinger et Brodin).

Pour d'autres enfin, l'association alcool-tuberculose réaliserait beaucoup plus des cirrhoses graisseuses subaiguës que des cirrhoses atrophiques de Laënnec. Ces dernières relèveraient alors d'une syphilis qui a été assez souvent mise en évidence : Letulle et Bergeron citent 74 cas de Wassermann positifs, sur 154 cirrhotiques ; Chauffard et Brodin s'appuient sur les résultats favorables de la médication spécifique : calomel (Bouchard, Laucereaux), iodure de potassium (Courtois-Suffit), cyanure de mercure (Millian, Lelong, etc.).

En somme, « chaque jour voit s'étendre le domaine pathogénique des cirrhoses veineuses et montre mieux la multiplicité possible et, probablement aussi, la complexité dans chaque cas des actions sclérogènes » (Chauffard).

Quelle que soit leur intrication, c'est généralement la triade alcool-syphilis-tuberculose qui est invoquée ; et il y a lieu d'étudier le rôle possible de chacun de ces facteurs dans la production du syndrome méningé chez les cirrhotiques.

ALCOOL. — Nous avons déjà mentionné la fréquence d'altérations organiques favorisant la production d'hémorragies méningées. Reste à envisager l'imprégnation éthylique des éléments nerveux eux-mêmes, d'autant plus que, dans un de nos cas, la présence d'alcool a été nettement constatée dans le liquide céphalo-rachidien. Cette imprégnation considérable peut, au point de vue clinique, provoquer trois ordres de manifestations :

Etat aigu : Coma de l'éthylisme aigu, délire alcoolique, delirium tremens ;

Etat chronique : Paralysies alcooliques et syndrome de Korsakoff.

Quant au tremblement des extrémités, il ne mérite d'être considéré que comme un simple symptôme.

Le délire alcoolique, accompagné d'agitation, d'hallucinations terrifiantes, diffère en tous points de celui qui a été décrit dans l'insuffisance hépatique, qui, généralement, est calme, tranquille, avec un état de torpeur ou de somnolence plus ou moins profonde. Certaines formes de délire traumatique s'accompagnent bien de modifications du tonus musculaire, avec un certain degré de contracture et impossibilité d'une résolution complète. Mais les autres symptômes, la présence d'une analgésie parfois extraordinaire leur donne une physionomie suffisamment précise.

La paralysie éthylique est douloureuse, toujours flasque ; les contractures manquent totalement. La forme décrite par Castaigne et Saintou, Klippel et Lhermitte, chez les cirrhotiques, n'en diffère que par sa propagation aux membres supérieurs, à différents nerfs (pneumogastrique), et par la fréquence des troubles psychiques. La variété étudiée par Boisvert est une parésie, une paralysie ébauchée.

D'ailleurs, quand ces polynévrites s'observent chez un cirrhotique, il est probable que l'insuffisance hépatique n'est pas sans influence. Ardin-Delteil et Raynaud écrivaient, à propos d'un syndrome de Korsakoff, qu'elle agissait d'une part en aggravant le rôle nocif de l'alcool, que le foie ne neutralise plus ; d'autre part, en surajoutant l'auto-intoxication hépatique à l'intoxication éthylique. D'où généralisation plus rapide de la polynévrite, et plus grande gravité du pronostic.

En résumé, l'alcool ne pourrait provoquer l'apparition d'un syndrome méningé que par le mécanisme d'une hémorragie.

Les autres agents d'intoxication invoqués parfois : saturnisme, oxyde de carbone, chloroforme et produits chlorés, sont beaucoup plus rares, et généralement, leur symptomatologie nette, avec la précision des anamnétiques, ne laisse guère place aux erreurs de diagnostic.

TUBERCULOSE. — Pour la tuberculose, la question est également délicate ; l'atteinte des méninges pourra être directe, par méningite bacillaire, isolée, ou au

cours d'une granulie généralisée ; ou, indirecte : syndrome méningé provoqué par une lésion plus ou moins distante. Il s'agit alors, le plus souvent, de tubercules cérébraux ; les compressions médullaires par lésions osseuses ont leur symptomatologie particulière et, au besoin, une radiographie permettra d'en déceler l'origine.

On a signalé également, à la suite des travaux de Poncet, l'existence possible de méningo-encéphalites bacillaires, sans tubercules, simplement par action des toxines.

Mais ces faits sont assez rares, et ne peuvent guère s'observer que chez des malades parvenus à un degré avancé d'imprégnation tuberculeuse. Quant à la forme inflammatoire, elle se traduirait par des réactions cliniques et cytologiques du liquide céphalo-rachidien.

Restent donc à discuter deux diagnostics délicats : le tubercule cérébral et la méningite ; le premier surtout présente une extrême difficulté ; il ne faut pas compter observer le syndrome d'hypertension intracranienne, qui manque généralement dans ces tumeurs tuberculeuses. Les signes de localisation pourront parfois faire penser à une tumeur, mais, en dehors de la coexistence d'une méningite, on ne pourra souvent que soupçonner la nature de la lésion.

Il nous faudra donc, pour en avoir la certitude, nous appuyer sur un examen minutieux des pièces de nécropsie.

Par contre, pour la méningite, la ponction lombaire pourra nous conduire au diagnostic ; en effet, les modifications chimiques ou biologiques du liquide cé-

phalo-rachidien sont précoces, et peuvent exister déjà, alors même que la lésion se ne manifeste encore que par quelques vagues symptômes d'alarme (céphalée, obnubilation, etc.). Au début, on pourra n'observer que de l'hypertension du liquide au manomètre de Claude. Le syndrome clinique d'hypertension n'est pas lié nécessairement aux variations de pression (Bériel), mais doit être considéré comme un signe de réaction cérébrale (de Fleury). Cette hypertension peut exister isolément, avec un liquide absolument normal. Dans un cas où Terris l'a constatée ainsi, l'autopsie pratiquée 24 heures après, a montré la présence de granulations pie-mériennes.

Puis apparaissent successivement l'hyperalbuminose, la lymphocytose ; l'analyse montre une légère diminution du sucre, un abaissement des chlorures, un extrait de quantité normale avec un chiffres de cendres abaissé au-dessous de 8 gr. (Mestrezat). Enfin, mais rarement, la découverte du bacille de Koch, après une centrifugation prolongée.

En outre, des recherches récentes (Girbal, *Pratique Médicale Française*, 1923) semblent établir la fréquence de l'insuffisance hépatique dans la tuberculose pulmonaire. Il y aurait alors tout un ensemble de synergies morbides.

Entre le poumon et le foie : altération des cellules hépatiques par les toxines des lésions pulmonaires.

Entre le foie et le poumon : absence de défense contre la tuberculose par un foie altéré ; anergie tuberculinique de Fiessinger ;

Entre le foie et l'organisme, par l'insuffisance hépatique.

Enfin, lorsque les altérations hépatiques atteignent une certaine intensité, possibilité de formation d'anticorps hépatiques aboutissant à l'extension progressive des lésions de l'organe.

Quoique l'on puisse penser de ce mécanisme complexe, la seule possibilité de son existence montre bien toute l'importance des fonctions hépatiques en pathologie, et explique la place de plus en plus grande qu'il convient d'attribuer aux syndromes d'insuffisance.

SYPHILIS. — Les lésions dues à la syphilis, aussi variées et aussi fréquentes, sinon plus, sont, dans la majorité des cas, d'un diagnostic plus aisé. Elles sont produites par les trois mécanismes de l'artérite, de la gomme ou de la méningite gommeuse ou sclérogommeuse. Sans entreprendre l'étude clinique de la syphilis nerveuse, disons seulement que, pratiquement, en dehors des anamnestiques, sur lesquels il ne faut pas compter, et des signes cliniques souvent douteux, le diagnostic repose sur la constatation d'un Wassermann positif, et des effets d'un traitement d'épreuve.

En effet, malgré ses causes d'erreur, la réaction de Wassermann, pratiquée sur le sang du malade, avec un résultat positif, est déjà un sérieux indice de probabilité. Dans la syphilis nerveuse, et pratiquée alors sur le liquide céphalo-rachidien, elle est plus fidèle encore, surtout si elle coïncide avec les résultats de la

séro-réaction sanguine, dont elle est indépendante (Ravaut).

Pourtant, son absence ne permet pas de nier la syphilis de façon absolue : il peut s'agir d'une atteinte minime, ou ancienne, ou activement modifiée par un traitement spécifique. Dans ces cas, Sicard et Roger ont pu obtenir une réactivation du liquide céphalo-rachidien par différents procédés (entre autres 48 heures après l'injection de 4 centimètres cubes de sérum de chien). Les réactions de Lange, ou de l'or colloïdal, celle du benjoin colloïdal, plus simple, sont moins employées, et ne sont pas non plus pathognomoniques (présence de sang, par exemple).

Pourtant, on a essayé, dans les méningites syphilitiques, d'obtenir des renseignements complémentaires par l'analyse du liquide céphalo-rachidien. Henri Roger les divise en trois groupes :

1° Méningites latentes, sans signe appréciable en dehors des modifications du liquide ;

2° Méningites cliniques :

Aiguë secondaire ;

Chronique tertiaire (la plus fréquente) ;

Méningo-myélite ;

3° Méningites para-syphilitiques : lésions méningées du tabès et de la paralysie générale.

Auxquelles il faut ajouter les méningo-récidives au cours du traitement arséno-benzolique.

Pour Sicard et Roger, une syphilis évoluant progressivement et malgré le traitement, se manifeste, à

l'analyse, tout d'abord par de l'hyperalbuminose, puis de l'hypercytose lymphocytaire, avec, parfois, quelques polynucléaires, surtout dans les processus aigus, et, rarement, quelques plasmocytes (mononucléaires à type de plasmazellen) ; enfin apparaît le Wassermann.

Ravaut décrit trois types de réaction céphalo-rachidienne :

Premier type. — Hypertension, albuminose légère, quelques grands mononucléaires. Il existerait au début de la période secondaire (exanthème méningé de Boidin et Weill) ;

Deuxième type. -- Hypercytose, avec ou sans hyperalbuminose. Il s'observerait aussi en période secondaire, avec une intensité parallèle à celle des lésions cutanées, mais surtout, il est le type général de la réaction méningée chronique, qui se manifeste cliniquement par divers symptômes : troubles oculaires, auriculaires, paralysies faciales, ou affections nerveuses systématisées ;

Troisième type. — Complet, avec hypertension fréquente, trouble du liquide, avec réaction lymphopolynucléo-plasmocytaire, hyperalbuminose, Wassermann positif en rapport avec l'intensité de celle-ci. Ce type non plus n'a aucune relation ni avec l'âge, ni avec la localisation de la syphilis nerveuse « il est en rapport avec les lésions méningo-vasculaires, qui selon leur siège et leur intensité se traduisent à l'extérieur par des signes cliniques variés ». On l'observe à

la période secondaire, avec des éruptions cutanées sévères ; elle ne manque guère lors des paralysies des nerfs craniens et de l'hémiplégie syphilitique.

En somme, trois éléments principaux :

Cytologie ;

Hyperalbuminose ;

Wassermann.

La recherche séparée de la sérine et de la globuline proposée autrefois (Widal, Sicard, Ravaut) est plus complexe et n'offre guère d'avantages sur le dosage de l'albumine totale (Nonne-Opelt, Noguchi).

Bien entendu ces divers types de réaction offrent entre eux de nombreuses formules de transition. On a signalé quelques cas de Wassermann isolé ou de leucocytose seule. Ces faits, d'ailleurs rares et transitoires, ont néanmoins une grande valeur au point de vue diagnostic, surtout quand la formule cytologique n'est pas uniquement lymphocytaire.

Quant aux diverses formes de méningites syphilitiques, elles ne sont, pour Ravaut, que des cadres cliniques commodes : il s'agit toujours d'une lésion à spirochètes et la ponction lombaire en permet le diagnostic, même à la phase pré-clinique, lorsqu'un traitement spécifique peut encore offrir des chances de succès.

La syphilis nerveuse ne nous propose donc pas de problèmes aussi difficiles que les précédents. En plus des éléments cliniques, le laboratoire, et le traitement d'épreuve au besoin nous fourniront des données suffisantes. Ils nous permettront également de distinguer nettement les affections dites parasymphilitiques des

pseudo-tabès et des pseudo-paralysies générales dont Klippel a rattaché certains cas à l'insuffisance hépatique.

Nous avons donc réuni ainsi tous les éléments d'un diagnostic étiologique et différentiel ; après avoir successivement éliminé ces diverses causes, on ne trouve plus, pour expliquer l'apparition d'un syndrome méningé, que la seule hypothèse de l'insuffisance hépatique. Nous avons essayé d'envisager la plupart des problèmes qui pourraient se présenter. Mais dans les observations que nous avons pu réunir, et que nous allons maintenant exposer, les faits se présentent de manière beaucoup plus nette encore, et le facteur hépatique semble bien s'imposer de façon indéniable.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Résumée)

(MM. BOUCHUT et BERNHEIM)

Louis S..., salle Saint-Pierre, hôpital Saint-Pothin, 1921.

Homme de 36 ans, dans les antécédents duquel on relève, vers l'âge de 16 ans, plusieurs hémoptysies. Plus tard, éthylisme net : il avoue une consommation de trois litres de vin par jour ; il fit d'ailleurs un séjour à l'hôpital pour delirium tremens.

A l'entrée, malade ictérique, avec une ascite abondante. Le foie déborde d'un travers de main le rebord costal ; la rate n'est pas perçue.

Poumons : Rien aux sommets.

A la base droite, épanchement séro-fibrineux abondant (lymphocytose).

Température oscillant entre 38° et 39°. T. = 13/7.

Urines :

Albumine : traces.

Pseudo-albumine : présence abondante.

Sucre : recherche négative.

Acide glycuronique : présence très abondante, supérieure à la normale.

Pigments biliaires : Réaction de Grimbart négative.

Acides biliaires : présence.

Urobiline : présence.

On porte le diagnostic de cirrhose hypertrophique d'origine éthylique, et pour expliquer la fièvre et l'état subdélirant, on pense à une poussée de bacillose chez un malade à antécédents suspects, hypothèse que la constatation d'une pleurésie permet d'étayer.

Huit jours après l'entrée, la prostration s'accuse, et des signes méningés apparaissent.

Strabisme intermittent.

Kernig.

Raideur généralisée très prononcée.

Une ponction lombaire ramène un liquide clair et limpide : pas de lymphocytose.

Pas d'hyperalbuminose.

Sucre normal.

Wassermann négatif.

Un examen bactériologique du liquide C. R. (direct et cultures) reste négatif.

Dosage de l'urée dans le sang : 0,50 par litre.

Une seule épreuve d'insuffisance hépatique fut tentée et donna des résultats paradoxaux :

Numération des globules blancs à jeun : 5022.

Numération une heure après l'ingestion de 300 grammes de lait : 7750 (?).

Pendant une huitaine de jours, le délire persiste, ainsi que la raideur, témoignant d'un état méningé certain, malgré les résultats de l'analyse du liquide céphalorachidien.

Le malade meurt dans le même état.

Autopsie :

Foie : 1870 gr. ; cirrhotique, clouté, criant sous le couteau.

Rate grosse, 250 gr.

Poumons : pas de tuberculose.

Rien aux autres organes.

Centres nerveux et méninges normaux.

Un examen histologique ne montre aucune trace d'inflammation ni de l'écorce cérébrale ni des méninges, même en des points qui avaient paru suspects à l'examen macroscopique.

La première impression, à la lecture de cette observation, est, en effet, qu'il s'agit d'une bacillose méningée : hémoptysies antérieures, épanchement actuel, avec réaction lymphocytaire, et même la cirrhose hypertrophique éthylique témoignent de la présence de la bacillose. Il est plus difficile d'admettre qu'elle soit également à l'origine du syndrome méningé.

La ponction lombaire déjà vient à l'encontre de cette hypothèse, en montrant non seulement l'absence de tout agent microbien, mais encore celle d'altérations beaucoup plus fréquentes, de l'hyperalbuminose et de la réaction cytologique lymphocytaire. On pourrait objecter que la tension n'a pas été mesurée au manomètre, et songer au premier type de réaction céphalo-rachidienne décrit au chapitre précédent, l'hypertension seule. Mais, outre qu'il s'agit de faits assez rares, et surtout, passagers, ils traduisent toujours des lésions histologiques. En effet, on peut observer des affections méningées ne se traduisant, momentanément au moins, que par cette hypertension : pachyméningites, méningites séreuses enkystées, gommes tuberculeuses, etc. (Terris, Obs. I à V). Or, à l'autopsie on n'a trouvé aucune lésion, il n'y avait pas de surabondance du liquide céphalo-rachidien, les ventricules n'étaient pas dilatés ; l'examen histologique vint montrer en outre l'intégrité des centres nerveux et des méninges.

De plus l'examen des poumons ne montra aucune trace de lésions tuberculeuses, malgré les antécédents et la présence d'un épanchement séro-fibrineux. L'atteinte bacillaire fut donc très discrète et l'hypo-

thèse de méningite bacillaire, logique au premier abord, peut donc être rejetée.

Il ne s'agit pas non plus de syphilis: rien n'autorise à y penser, et, par surcroît, un Wassermann pratiqué dans le liquide céphalo-rachidien est resté négatif.

La présence de traces d'albumine dans l'urine peut faire douter du bon fonctionnement des reins et songer soit à une méningite urémique, soit plutôt à un syndrome méningé de l'urémie. Mais à l'autopsie l'intégrité de ces organes fut démontrée: la quantité d'urée dans le sang ne dépassait pas 0,50 par litre, chiffre qui peut paraître un peu élevé chez un cirrhotique en état de déficience hépatique, mais qui est trop faible pour pouvoir expliquer à lui seul l'apparition de pareils accidents.

La température et l'ictère pourraient également témoigner d'un état infectieux surajouté. Or, il ne peut s'agir du syndrome bénin de Guillain et Richet, et les recherches bactériologiques sont restées négatives dans le liquide céphalo-rachidien. Si cette élévation de température est liée à une réaction inflammatoire légère, ou à une infection terminale quelconque, méninges et centres nerveux en sont restés indemnes. Il ne reste donc que deux faits en présence: l'un, anatomo-pathologique, la cirrhose; l'autre, clinique, le syndrome méningé. Peut-on invoquer une action possible de l'insuffisance hépatique? La seule épreuve tentée a donné un résultat paradoxal; nous verrons, en étudiant l'insuffisance hépatique, que, même en dehors d'une erreur possible, on peut la considérer

comme sans valeur. L'insuffisance est d'ailleurs démontrée en partie par la notion, dans les antécédents, d'une hémorragie intestinale.

OBSERVATION II

(Résumée)

(MM. BOUCHUT et BERNHEIM)

Marie G..., salle Sainte-Hélène, hôpital Saint-Pothin, 1922.

Femme de 51 ans, amenée dans un état de subcoma qui rendait l'interrogatoire impossible.

D'après les renseignements fournis, il s'agissait d'une grande éthylique.

A l'entrée : ictère net.

Ascite abondante. Le foie ni la rate ne sont perçus après ponction.

Poumons : au sommet droit, râles fins assez fixes, dans le creux sous-claviculaire.

A la base droite, épanchement sérofibrineux.

Urines :

Ni sucre ni albumine.

Pigments et sels biliaires.

Cytologie du liquide d'ascite : lymphocytose presque exclusive.

Cytologie de l'épanchement pleural : nombreux placards endothéliaux ; quelques polynucléaires.

Température : 36°6. Pouls : 92. T. : 10/6.

Symptômes méningés évidents : raideur de la nuque, et raideur généralisée à tout le corps, surtout marquée aux membres supérieurs, qui sont contracturés en flexion. Signe de Kernig net.

Réflexes rotuliens absents (œdème des jambes).

Réflexes des orteils en flexion des deux côtés ; plusieurs tentatives de ponction lombaire demeurent infructueuses, en raison d'un œdème lombaire considérable et des mouvements de la malade.

Dosage de l'urée dans le sang : 0,35 par litre.

En face d'un pareil tableau, on fait le diagnostic de cirrhose éthylique avec une poussée aiguë de bacillose, surtout méningée. Une semaine plus tard, la malade meurt, ayant présenté jusqu'à la terminaison fatale la même raideur de la nuque et du tronc et une signe de Kernig net.

Autopsie :

Foie : 870 gr. ; atrophié, clouté.

Rate : 170 gr. ; un peu grosse, quelques granulations.

Reins : 190-120 gr. Se décapsulent facilement.

Poumon droit : un tubercule crétacé ancien au niveau du Traces d'infarctus ancien.

lobe supérieur ; pas de lésions tuberculeuses récentes.

Epanchement pleural d'un litre environ.

Péritoine : liquide d'ascite abondant. Epiploon épaissi et rétracté. Pas de tuberculose péritonéale ni intestinale.

Centres nerveux et méningés : aspect normal.

Aucune trace de méningite ou de granulations à un examen très attentif.

Examens histologiques :

Foie : cirrhose annulaire classique avec, par places, sclérose trabéculaire intralobulaire.

Assez nombreux néocanalicules biliaires.

Dans le tissu scléreux et surtout près de la capsule, cellules rondes assez nombreuses. Lésions d'endo-péri-artérite.

Rate : un peu scléreuse. Trois gommages caractérisées par un anneau fibreux net limitant une substance entièrement amorphe. Autour, quelques cellules inflammatoires. Lésions d'endo-péri-artérite.

Méninges et écorce cérébrale : aspect normal ; pas de lésions inflammatoires, méningées ou corticales. Pas de dilatations vasculaires.

Nous nous trouvons là en présence des mêmes éléments de diagnostic qu'à l'observation précédente — ponction lombaire en moins. Mais l'identité de l'aspect clinique, les renseignements de l'autopsie et de l'exa-

men histologique concordants, semblent suffisants pour affirmer qu'il s'agit d'un cas analogue : éthylisme et antécédents bacillaires, attestés par la présence d'un épanchement pleural droit et d'un tubercule crétacé ancien au sommet, du même côté.

Pas d'albumine. Urée : 0,35 par litre.

Pas de température.

Intégrité des centres nerveux.

Seuls faits : un foie cirrhotique atrophié, et un syndrome méningé des plus nets.

OBSERVATION III

(Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BOUCHUT)

Louis P..., salle Saint-Alexandre, hôpital Saint-Pothin, 1923.

Premier séjour :

Homme de 25 ans, aîné de 14 enfants, dont 6 sont morts de méningite entre dix mois et un an. A 10 ans, otorrhée droite pendant quelques semaines. Il a toujours toussé, sans être obligé d'interrompre son travail, et aurait eu quelquefois, le matin de légères hémoptysies (?).

Crise épileptiforme récente, avec chute brusque, perte de connaissance pendant 2-3 heures, sans morsure de la langue (on lui avait introduit une cuiller entre les dents) ; sans incontinence des sphincters.

Pendant toute la semaine, il reste au lit, avec :

Asthénie profonde.

Céphalée assez violente.

Rachialgie.

Agitation nocturne.

Amblyopie, rendant la lecture impossible,

Pas de délire.

Anorexie sans vomissements.

Pendant huit jours, il présentait, vers 13 heures, une somnolence invincible, dormait presque jusqu'à 2-3 heures, puis, ne pouvant retrouver le somnelli, il était surexcité, se levait, sortait dans la rue, etc., à la grande inquiétude de son entourage.

Nie toute maladie vénérienne.

Mais avoue un éthylisme considérable et ancien ayant commencé peut-être dès l'âge de 10 à 12 ans, avec un minimum de 4 à 5 litres de vin par jour. Pas d'alcool.

A l'entrée : Malade petit (1 m. 54 — 54 kg), à l'aspect infantile.

Ictère léger des muqueuses et des téguments, sans prurit ni xanthopsie.

Pas de goître. Pas d'adénopathie cervicale.

Poumons : Dyspnée d'effort depuis longtemps, sans crise asthmatiforme.

Thorax symétrique. Rien aux sommets.

Sibilances et ronchus aux bases, sans râles en foyer.

Cœur : Pointe dans le cinquième espace, non déviée. Tachycardie à 100 (émotive ?), sans arythmie. Pas de frémissements. Souffle fort, systolique, assez intense de la région mésocardiaque, maximum dans les troisième et quatrième espaces à gauche du sternum.

Tension : 13/9.

App. digestif : Appétit conservé (en dehors de l'épisode récent).

Pas de pituite matutinale.

Foie dur, régulier, non douloureux, débordant de deux travers de doigts dans les inspirations fortes.

Abdomen souple.

Rate non perçue. Pas de matité splénique.

Syst. nerveux : Léger tremblement des doigts.

Pas de cauchemars.

Ni vomissements, ni céphalée, ni constipation.

Pupilles égales, réagissant bien à la lumière, mais pas à l'accommodation.

Réflexes tendineux égaux et normaux.

Léger degré de Kernig, sans raideur de la nuque.

Puérilisme mental sans troubles de l'intelligence ni de la mémoire.

Urines : Ni sucre ni albumine.

Température oscillant entre 37° et 38°.

Ponction lombaire : Liquide clair, d'aspect normal. L'examen cytologique y décèle de nombreux globules rouges, à l'exclusion de tout autre élément cellulaire.

On note alors :

Les signes actuels peuvent être mis sur le compte de l'éthylisme : crise épileptiforme récente ; agitation ; tremblement ; gros foie dur avec léger subictère.

Deuxième séjour :

Trois mois après, le malade est ramené dans le service, dans un état demi-comateux. Il a continué à boire 3-4 litres par jour et se plaint d'asthénie et de sensation de lassitude habituelle. Depuis quinze jours, l'ascite et l'ictère sont apparus.

A l'entrée : Teinte jaune franc des téguments et des muqueuses.

Sur la muqueuse buccale, du sang desséché témoigne d'une hémorragie récente. L'avant bras gauche, les pieds, présentent de petites hémorragies sous-cutanées d'âges différents.

Abdomen : Ascite considérable ; circulation veineuse complémentaire sous-ombilicale droite. Une ponction retire 3 litres 500 de liquide, mais l'abdomen reste gros, l'ombilic déplissé.

Foie non perçu.

Rate : Matité splénique augmentée.

Poumons : Dyspnée à 40 par minute.

Matité de la base droite et diminution du murmure (auscultation sommaire).

Cœur : Pointe dans le V°, pas de souffle. Pouls : 128. Tension : 11/7.

Système nerveux : Tremblement éthylique du membre supérieur.

Réflexes tendineux et cutanés normaux.

Pas de troubles sensitifs.

Pas de troubles oculaires.

Ni vomissements ni constipation (selles diarrhéiques verdâtres).

Urines :

Disque d'albumine.

Pigments et sels biliaires.

Pas de sucre.

Température oscillant entre 38° et 39°.

15 juin. Le lendemain, l'état subcomateux persiste ; la respiration est devenue ralentie et stertoreuse ; le malade est couché en chien de fusil et légèrement contracturé. On constate un Kernig assez fruste, un peu de raideur de la nuque. Pas de troubles oculaires. Réflexes tendineux et cutanés non modifiés, mais S. de Brudzinski. Pas d'arythmie respiratoire ni cardiaque. Pouls : 106.

Le malade aurait eu, le matin, deux crises convulsives assez brèves.

Il présente de la rétention d'urine avec miction par regorgement.

Ponction lombaire : Liquide clair. A l'analyse : présence très nette d'alcool.

18 juin : Trois jours après, état véritablement comateux. Le Kernig et la raideur généralisés sont encore plus nets. Les pupilles sont en mydriase, mais réagissant à la lumière. La paupière gauche est plus abaissée que la droite, sans qu'il s'agisse d'un ptosis vrai, ou tout au moins complet. Le malade geint, semble souffrir dès qu'on le remue. La rétention d'urine persiste, avec miction par regorgement. La température s'élève à 39°8. Le pouls est rapide.

Urines :

Albumine : néant.

Sucre : néant.

Acétone : néant.

Acide diacétique : néant.

Pigments biliaires.

Sels biliaires.

Urobiline.

Ponction lombaire : Liquide clair.

Examen cytologique : pas d'éléments cellulaires.

19 juin : Le lendemain, outre les signes notés plus hauts, on constate une hémiparésie du côté du ptosis.

20 juin : Le malade meurt.

Autopsie :

A l'ouverture de l'abdomen, on trouve 2 litres 500 environ de liquide citrin dans le péritoine.

Gros foie, de 2.700 gr., clouté, très scléreux, criant sous le couteau, de coloration jaune chamois, sans périhépatite.

Grosse rate : 230 gr., molle, sans périsplénite.

Gros reins : 200-180 gr., sans lésions macroscopiques.

Thorax : Présence d'un épanchement à la base droite, sans épaissement pleural et sans exsudats.

Les poumons sont entièrement normaux, sans trace de tuberculose.

Système nerveux : Pas de lésion méningée. Aucune lésion de l'encéphale ni du mésocéphale.

Examens histologiques :

Foie : Cirrhose intense, à type annulaire, avec de larges travées scléreuses envahissant les lobules. Dans ces travées quelques cellules inflammatoires peu nombreuses, disséminées ça et là. Surcharge adipeuse assez marquée.

Encéphale et méninges : Pas d'altérations, soit de l'écorce cérébrale (fragments de la zone motrice, du lobe frontal et du lobe occipital).

Plusieurs faits sont à souligner ici :

Tout d'abord, là encore, l'imprégnation bacillaire est attestée par les antécédents familiaux, la notion d'une otorrhée dans l'enfance, la toux habituelle et peut-être par quelques légères hémoptysies antérieures. De plus, présence d'un épanchement de la base droite, constaté à l'autopsie et soupçonné à une auscultation sommaire.

L'éthylisme atteint des proportions considérables surtout en raison de l'âge du malade, et c'est à lui qu'il faut vraisemblablement attribuer la crise épileptiforme qui motiva la première hospitalisation.

Mais, à ce moment déjà, il faut remarquer un fait curieux : la somnolence, qui apparaît vers 13 heures, c'est-à-dire peu de temps après l'heure présumée du repas ; qui dure une dizaine d'heures et fait place alors à une agitation désordonnée. Cette alternance presque cyclique évoque de façon troublante l'idée d'une intoxication d'origine digestive ; la somnolence post-prandiale est d'une constatation assez fréquente chez les hépatiques dyspeptiques, sans atteindre toutefois une telle intensité. Mais, au moment où l'absorption digestive s'est faite, apparaît brusquement une période d'excitation passagère. Tout ne se passe-t-il pas comme s'il y avait production et absorption d'un agent toxique quelconque d'origine digestive et à action nerveuse prédominante ?

La présence de troubles respiratoires et d'un souffle cardiaque transitoire appellerait également quelques remarques ; mais nous reviendrons sur ces faits à propos des observations suivantes.

La constatation d'alcool dans le liquide céphalo-rachidien ne témoigne que de l'intensité de l'imprégnation éthylique ; elle peut être à juste titre, rapprochée des accidents épileptiformes mais ne saurait à elle seule provoquer l'apparition d'un syndrome méningé. D'autre part, aucune modification cytologique n'a été constatée.

D'après Lenoble, une ingestion de 325 grammes d'alcool absolu est nécessaire pour que le toxique puisse persister plus de vingt-quatre heures dans le liquide céphalo-rachidien ; mais on a pu quelquefois l'y trouver encore dix-huit jours après l'absorption,

alors que tout autre symptôme d'intoxication aiguë a depuis longtemps disparu.

Enfin, à l'autopsie des sujets morts en état d'intoxication éthylique aiguë, on signale généralement de la congestion des centres nerveux, un piqueté hémorragique de la substance corticale, des hémorragies méningées, etc. (Prof. E. Martin). Aucune de ces lésions n'a été décelée.

Les troubles urinaires des derniers jours peuvent être attribués au syndrome nerveux: ils peuvent également être dus simplement à l'intoxication éthylique aiguë qui a précédé l'entrée à l'hôpital, et qui, assez souvent, laisse après elle, pendant quelques jours, de la rétention d'urine avec miction par regorgement. Malgré cela, l'élimination rénale ne semble pas entravée: le disque d'albumine constaté tout d'abord dans le service n'a pas été retrouvé à l'analyse suivante, faite dans des conditions plus précises, il témoignait peut-être d'une réaction passagère; enfin la recherche de l'acidose et de la glycosurie est restée négative.

L'examen histologique a montré l'intégrité des centres nerveux, des méninges et des organes autres que le foie. On peut donc encore attribuer le principal rôle dans la production des accidents méningés, à une insuffisance hépatique, attestée par le processus hémorragipare constaté au dernier séjour.

Reste l'élévation thermique des derniers jours. S'agit-il d'une infection surajoutée? Il n'y avait ni périhépatite, ni périsplénite, rien aux poumons; l'épanchement de la base droite, sans épaississement

pleural et sans exsudats, suffit-il à l'expliquer ? Faut-il invoquer des troubles de la régulation thermique ? En tout cas, la ponction lombaire montrait alors l'intégrité complète du système méningo-encéphalique.

OBSERVATION IV

(Résumée)

(Thèse de Léopold LEVI)

Cirrhose atrophique à très fines granulations, ayant débuté sous forme d'hépatite subaiguë chez une femme de 39 ans, non éthylique. — Coma. — Délire. — Attitude en chien de fusil.

Aucun antécédent. Trois enfants. Ni alcool ni syphilis.
Neurasthénie mélancolique après chagrins domestiques.

Hypo-alimentation.

Gros foie ; ictère variable ; ascite ponctionnée plusieurs fois.

Janvier : Quatre mois plus tard : teint terreux ; diminution progressive du volume du foie.

Apparition d'un épanchement pleural droit avec foyer de congestion sous-jacent.

Température : 37°3.

Urines :

Ni sucre ni albumine.

Urobiline.

Urée : 8-9 grammes par 24 heures.

Février : Apparition d'œdèmes s'accroissant peu à peu.
Constatation d'un souffle systolique pulmonaire.

Le 9 : Vomissements muqueux et bilieux.

Subdélire sans agitation, puis coma.

Constipation et rétention d'urine.

Inégalité pupillaire O. D > O. G. Réflexes oculaires normaux.

Pas de raideur de la nuque Pas d'hyperesthésie cutanée, mais abdomen sensible à la pression.

Respiration ralentie à 12. Pouls : 113. Température : 37°4.

Le soir, *malade en chien de fusil* et *hyperesthésie cutanée*.

Le lendemain, disparition de tous les symptômes (absorption de 3 grammes de chloral).

Cachexie progressive. Mort.

Autopsie :

Rate : 260 gr.

Reins : droit : 195 ; gauche : 175 ; se décortiquant bien.

Foie : 770 gr. Périhépatite, coloration jaunâtre ; fines granulations disséminées.

Plèvres Liquide sérohématique peu abondant.

Poumons : Aucune lésion tuberculeuse des sommets. Congestion des bases.

Système nerveux : Légère congestion prémérienne.

A noter que l'on a pratiqué une biopsie d'ulcérations anorectales, sans trouver, là non plus, de lésions tuberculeuses.

On retrouve encore dans cette observation la notion de bacillose pulmonaire probable, non pas dans les antécédents, mais dans la constatation d'un épanchement pleural coïncidant avec une cirrhose. Quant aux râles de congestion des bases ils sont d'observation assez courante chez les cirhotiques pour ne pas demander d'autre interprétation. Il est plus intéressant de remarquer que, cette fois, l'éthylisme, constant dans les premières observations, ne saurait être mis en cause.

L'hypothèse d'un élément infectieux surajouté ne saurait être invoquée, en présence d'une température ne dépassant jamais 37°4.

Quant au syndrome méningé, il est assez net pour ne pas prêter à la critique.

D'autre part, on note un souffle cardiaque et une tachycardie prononcée, à 113. Ces mêmes symptômes existaient déjà dans l'observation précédente. Léopold Lévi s'était attaché à étudier ce point ; il remarque tout d'abord que ce souffle n'a été entendu qu'un certain temps après l'entrée de la malade ; qu'il fut localisé tantôt à droite tantôt à gauche, tantôt dans le II^e espace intercostal, tantôt dans le III^e. On en avait fait un rétrécissement pulmonaire ; l'autopsie montra l'intégrité de cet orifice ; la mitrale présentait quelques rugosités ; enfin on remarqua des plaques de péricardite ancienne sans adhérences. S'agit-il d'une insuffisance mitrale légère ? L'absence d'antécédents pathologiques, l'âge de la malade, l'auscultation ne révélant que tardivement un souffle de siège variable, alors que l'attention était attirée sur le cœur par la tachycardie, en présence d'un diagnostic encore hésitant, tous ces faits conduisent Léopold Lévi à se demander s'il ne s'agirait pas de manifestations dues à la lésion hépatique.

Dans notre observation III on note également tachycardie et souffle systolique variable sans frémissement. Il s'agit donc d'un souffle anorganique en rapport avec l'insuffisance hépatique. Enfin, la tachycardie à 100-110 remplaçant la bradycardie habituelle, en dehors de tout élément infectieux, s'explique difficilement autrement que par l'hypothèse d'une auto-intoxication.

Tels sont les seuls cas assez nets de syndromes méningés liés à une insuffisance hépatique, que nous ayons pu rassembler, tant dans les services hospitaliers que dans la littérature médicale.

En rapprochant ces faits les uns des autres, il est deux facteurs que l'on y retrouve de façon constante : l'intoxication éthylique et l'imprégnation bacillaire, dont les symptômes pulmonaires cliniques dépassent de beaucoup le substratum anatomo-pathologique. Ces deux facteurs ne joueraient-ils pas un rôle dans ces troubles, que nous attribuons à l'insuffisance hépatique ? Nous avons déjà discuté cette hypothèse au chapitre précédent, et montré son improbabilité. Mais pour appuyer cette argumentation sur des faits, nous avons recherché dans la littérature médicale des cas qui échappent à cette observation ; déjà, le malade de l'observation IV n'était pas un éthylique ; de plus, nous avons noté le fait suivant, où un autre toxique est en cause. Ce cas est trop complexe pour figurer à côté des observations d'insuffisance hépatique à peu près pure ; les lésions rénales y présentent certainement une grande importance, ce qui ne peut d'ailleurs que souligner les rapports entre le syndrome méningé d'origine hépatique et celui d'origine urémique.

OBSERVATION V
(Résumée)

Ictère des perlières. — Hépatite par le tétrachloréthane. —
(FIESSINGER, BRODIN et WOLFF).

Femme de 46 ans, exposée pendant cinq mois aux vapeurs tétrachlorées, qui présenta un ictère intense avec gros foie dur, augmenté de volume. Guérie en un mois, la malade retourne à l'atelier, après dix jours de convalescence seulement. Dès le deuxième jour, elle présenta des troubles digestifs, nausées, anorexie. Elle continue son travail, mais, cinq

jours plus tard, doit être transportée à l'hôpital. Son ictère s'aggrava, malgré un repos absolu et un régime lacté sévère ; il s'agit d'un ictère franc, sans bradycardie.

Dans les urines :

Pigments biliaires.

Sels biliaires.

Urobiline.

Huit jours après, crise d'insuffisance hépatique aiguë, terminée, au bout de sept jours, par une légère crise urinaire, mais sans amélioration de l'état général. La malade reste dans un état de torpeur apathique et de somnolence prononcée.

Une hémoculture pratiquée à ce moment reste négative.

Dix jours après, la torpeur s'accuse ; *des signes d'irritation méningée apparaissent*, avec raideur, surtout de la région lombaire. Enfin la mort survient, dans le coma.

Examen du sang : Résistance globulaire normale. Temps de saignement de six minutes.

Analyse du sérum :

Urée : 0.861.

N uréique : 0.402.

N résiduel : 0.500.

Acide urique : 0.098.

Cholestérine : 0.53.

Lecithine : 1.23.

Matières grasses totales : 18.25.

Examen du liquide céphalo-rachidien : Formule cytologique normale.

A l'analyse :

Urée : 0.862.

N uréique : 0.402.

N total : 0.500.

N résiduel : 0.98.

Acide urique : 0.066.

Nécropsie :

Foie : 800 gr. ; petit, lisse, atrophié surtout à gauche. Surface finement chagrinée, de teinte jaune brunâtre, présentant ça et là de petits saillies jaune ocre de la grosseur d'un petit pois. A la coupe, parenchyme légèrement scléreux, avec quel-

ques îlots étoilés et de nombreuses granulations jaune d'or, surtout dans le lobe droit, tandis que le lobe gauche est presque complètement scléreux.

Rien aux autres organes, sauf un peu de congestion veineuse.

Examen histologique du foie : Sclérose intense et diffuse.

Les modifications des travées fibreuses ont réalisé une cirrhose qui, suivant les régions, est insulaire à petits îlots ou à grandes plaques, annulaire à petits ou grands anneaux et même massive. Parallèlement le tissu hépatique présente, suivant l'intensité de la réaction conjonctive, des lésions de prolifération hyperplasique, ou, au contraire, d'atrophie. Ça et là, dégénérescence granuleuse diffuse ou graisseuse.

Examen histologique des reins : Atrophie scléreuse glomérulo-vasculaire, avec lésions atrophiques des lobes correspondants. Cylindres intratubulaires indiquant une lésion récente des tubes contournés.

En présence d'une atteinte rénale par néphrite terminale et d'une augmentation nette de l'urée sanguine, on ne peut évidemment parler de syndrome méningé cirrhotique pur. Ce que nous voulons simplement faire remarquer c'est que l'intoxication alcoolique peut être mise hors de cause au point de vue pathogénique, ainsi que la bacillose. De plus, la lésion primordiale est bien l'hépatite toxique, le rein n'ayant été atteint que secondairement et pour ainsi dire, à la phase organique. La constatation d'une quantité anormale d'urée dans le liquide céphalo-rachidien en est le témoin. Mais quelle a été la part relative du facteur hépatique et du facteur rénal dans l'apparition du syndrome méningé ? il est bien difficile de l'apprécier. Qu'il s'agisse d'un syndrome méningé de l'urémie ou de l'insuffisance hépatique, la liaison entre les

deux facteurs est suffisamment étroite, le rôle des lésions d'hépatite toxique en dehors de toute autre cause est assez net pour que ce fait mérite d'être signalé ici.

D'autre part, la constatation de troubles respiratoires divers, ajoutés à la notion d'imprégnation bacillaire plus ou moins nette, a fait généralement penser à une poussée aiguë de bacilliose, qui expliquait également l'apparition des symptômes méningés. Pourtant, à l'autopsie, on constatait soit l'absence de toute lésion, soit la présence de lésions discrètes et anciennes, en disproportion avec l'intensité des symptômes observés. Nous avons donc recherché également s'il n'existait pas de cas de troubles respiratoires, ou pulmonaires, attribuables à l'insuffisance hépatique seule. Un des faits les plus probants nous a paru être le suivant :

OBSERVATION VI

(Résumé sommaire)

Uræmie in aff. of the LIVER (Withler)

Malade entrée pour phénomènes pulmonaires.

Dyspnée intense, toux rauque, sans signes stéthoscopiques nets. On pense à une bacilliose aiguë.

Au bout de dix jours, coma et mort.

Autopsie :

Poumons normaux.

Reins normaux.

Cerveau normal.

Foie grassex, pesant 3 kil. 500.

Histologiquement : dégénérescence grasseuse.

Il semble donc que, en dehors des troubles provoqués par la bacillose elle-même, en dehors des râles de congestion aux bases, d'observation banale chez les cirrhotiques, il existe des troubles respiratoires par insuffisance hépatique, que l'on peut rapprocher de ceux de l'urémie. L'analogie est même plus grande encore si on admet l'hypothèse d'une auto-intoxication. MM. Lesieur, Froment et Rochaix ont montré la présence d'urée dans l'expectoration de l'œdème pulmonaire aigu, et montré ainsi l'existence d'une voie d'élimination pulmonaire, accessoire. Peut-être en est-il de même pour le, ou les agents toxiques de l'insuffisance hépatique, ce qui permettrait peut-être d'expliquer l'apparition de symptômes en foyer aux endroits où l'épithélium pulmonaire est altéré par d'anciennes lésions éteintes, symptômes *sine materia* histo-pathologique ?

A côté de ces observations de syndrome méningé par insuffisance hépatique, il nous a paru intéressant de reproduire brièvement quelques faits où les troubles nerveux, apparus au cours de la cirrhose, coïncident avec d'autres manifestations d'insuffisance, comme l'acidose, ou peuvent être attribués à une infection quelconque.

Acidose.

OBSERVATION VII

(Résumée)

(LABBÉ et BAUMGARTNER)

Il s'agit d'une femme de 36 ans, qui présente du coma avec hémiplégie droite par paralysie toxique. Ptosis et mydriase du même côté.

Liquide céphalo rachidien normal.

Réflexes normaux.

Aucun symptôme d'affection hépatique. Pas de diabète.

Forte réaction d'acidose dans les urines.

Autopsie :

Foie totalement dégénéré.

Pas de lésions rénales.

Pas de lésions encéphaliques.

Ce n'est qu'un exemple de paralysie toxique comme on en voit dans l'urémie. Léopold Lévi en a rapporté trois exemples au cours d'hépatotoxémie. D'autres faits du même genre ont été publiés par Labbé et Bith.

Mais le point capital est celui-ci :

Après que les auteurs eurent relaté devant la Société médicale des Hôpitaux de Paris des cas analogues d'acidose grave en dehors du diabète, le Professeur Netter exposa le fait suivant :

OBSERVATION VIII

Chez une femme d'une santé jusqu'alors parfaite apparaissent brusquement : céphalée, vomissements, raideur de la nuque et du tronc, impotence des membres inférieurs, perte de connaissance. On pense à une méningite cérébro-spinale, quand on remarque la forte odeur d'acétone qu'exhalait la malade. Une ponction lombaire atteste l'absence de réaction méningée.

Guérison consécutive, par un traitement alcalin au bicarbonate de soude.

Remarquons la relation de cause à effet qui semble exister ici entre l'acidose et les phénomènes méningés. Pourtant il n'y avait pas d'acidose dans nos observations. La pathogénie du syndrome méningé hépatique pourrait donc n'être pas univoque. De plus, c'est le seul cas de guérison que nous ayons noté.

L'intoxication par acidose semble par conséquent plus bénigne, à moins que le traitement de l'acidose par les alcalins ait une efficacité bien supérieure à tout ce que l'on a pu tenter jusqu'ici dans l'urémie et dans l'insuffisance hépatique.

De nombreux faits analogues ont été publiés récemment par le Professeur Labbé. Il en conclut : « L'acidose existe en dehors du diabète ; on la voit aussi dans l'insuffisance hépatique. Outre son syndrome chimique (acide β -oxybutyrique, etc.) l'acidose liée à l'insuffisance hépatique se traduit en clinique par des troubles mentaux, des troubles nerveux et paralytiques. Chez tous les sujets morts d'acidose, il y a de grosses lésions anatomo-pathologiques du foie.

Infection.

Comme exemple d'états méningés attribués à l'insuffisance hépatique et dus vraisemblablement à un état infectieux quelconque surajouté, nous citerons quelques faits empruntés à Léopold Lévi.

OBSERVATION IX

Malade de 51 ans, alcoolique, aurait eu, un an auparavant, des coliques hépatiques avec ictère. Alité depuis un mois.

Depuis deux jours, coma avec ictère et température à 38°. Ventre ballonné, sans ascite.

Foie non perçu.

Incontinence d'urine par rétention.

Urines : trace d'albumine ; urobiline, sans pigments biliaires.

Membres supérieurs contracturés sans paralysie.

Membre inférieur gauche légèrement contracturé.

Membre inférieur droit paralysé.

Trépidation épileptoïde à gauche.

Pupilles : réflexes normaux.

Pouls : 108 ; respiration : 32 ; température 38°, 39°, 40°.

Mort.

Autopsie :

Foie : 1.600 gr., brun clair, dur à la coupe, petites granulations jaunâtres en saillie.

Cœur droit dilaté.

Pie-mère œdématisée et congestionnée, sans lésions de méningite.

Reins volumineux, 290 gr. Augmentation de la substance corticale et décoloration des pyramides.

Il s'agit d'un ictère grave secondaire,

Cette observation représente le type du syndrome méningé apparaissant au cours d'un ictère grave terminal. Quelle qu'en soit la pathogénie, les faits montrent que le rôle de l'insuffisance hépatique est secondaire. Il y a eu atteinte méningée, et si une ponction lombaire avait pu être faite, elle aurait montré vraisemblablement une réaction cytologique avec hyperalbuminose.

Dans une autre observation, il s'agit bien d'un syndrome méningé avec délire au cours d'une affection hépatique, mais l'autopsie montre la présence de granulations sur les séreuses. Et, à propos de cette observation, l'auteur cite le fait suivant :

OBSERVATION X

Une femme de 44 ans, avec une cirrhose alcoolique et une bacillose pleuro-péritonéale, présente des troubles nerveux divers : tremblements, parésies, mouvements convulsifs. Exagération des réflexes et trépidation épileptoïde bilatérale.

A l'autopsie : pas de granulations tuberculeuses sur la pie-mère, mais atrophie en masse des circonvolutions. Au microscope : lésions du cerveau infectieux ; œdème cérébral histologique et inflammation des capillaires.

Remarquons ici que ces deux observations où l'insuffisance hépatique n'est pas en cause sont les seules à nous offrir les mécanismes étiologiques de la congestion pie-mérienne et de l'œdème cérébral histologique, si souvent invoqués comme cause efficiente du syndrome méningé dans différents cas, notamment dans l'urémie.

En résumé, nous espérons avoir prouvé par ces faits l'existence possible d'un syndrome méningé chez les cirrhotiques, syndrome indépendant de toute cause étiologique — alcool, tuberculose, syphilis —, de toute complication infectieuse surajoutée, de toute lésion des centres cérébro-méningés, et sans altération décelable du liquide céphalo-rachidien, sans augmentation marquée du taux de l'urée sanguine, accompagné ou non d'une acidose, qui en pourrait être cause ou témoin.

Se produisant à la période terminale de l'affection, comme une manifestation d'insuffisance hépatique poussée à son degré maximum.

CHAPITRE V

Physiopathologie de l'insuffisance hépatique. Méthodes d'exploration fonctionnelle.

Après avoir successivement éliminé toutes les autres pathogénies possibles, nous sommes donc amenés à rattacher le syndrome méningé à l'insuffisance hépatique elle-même, qui, d'ailleurs, s'accompagne souvent de manifestations nerveuses diverses. Mais à la complexité fonctionnelle hépatique répondent des formes d'insuffisance variées à l'infini. Il nous faut donc passer en revue ses principaux aspects, surtout au cours des cirrhoses, en recherchant chaque fois la meilleure manière de les mettre en évidence.

Tout d'abord, au point de vue anatomo-pathologique, Charcot avait déjà défini les différents axes d'orientation de la dégénérescence scléro-conjonctive du tissu hépatique, autour de ses différents systèmes vasculaires :

« Dans les cirrhoses veineuses ou bi-veineuses ce sont les veines portes, ou sous-hépatiques.

« Dans les cirrhoses biliaires, c'est l'espace porto-biliaire.

« Enfin le système péri-artériel est beaucoup moins important et ne pourrait guère intervenir que dans certains cas de syphilis hépatique. »

Mais on a reconnu que cette division était trop schématique: elle ne tient aucun compte de la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique. Celle-ci peut, par exemple, rester longtemps intacte dans la cirrhose biliaire hypertrophique de Hanot, type assez rare d'ailleurs. Non seulement il n'y a pas atrophie cellulaire, mais il y a, en quelque sorte hypertrophie compensatrice, avec des éléments de dimension accrue, présentant fréquemment des figures de karyokinèse. Au contraire, dans les cirrhoses veineuses, les lésions cellulaires offrent des aspects multiples : dégénérescence granuleuse, atrophie, stéatose, etc. Pourtant on peut encore retrouver çà et là l'indice d'un processus de compensation, représenté par des zones d'hypertrophie locale. La proportion entre ces deux modes de réaction traduit la défense de l'organisme contre l'agent pathogène en cause, suivant son action plus ou moins violente. Ainsi l'alcool, par exemple, produira, à dose élevée, la stéatose diffuse des grands éthyliques succombant au *delirium tremens*. A petites doses longtemps continuées, la défense s'organise et se traduit par l'apparition lentement progressive de la sclérose.

Les expériences classiques d'Oddo et Holmès ont montré qu'une dose massive d'huile phosphorée provoquait la mort rapide du cobaye avec des symptô-

mes d'ictère grave, sans que le foie ait eu le temps de présenter des lésions de dégénérescence, par une véritable inhibition cellulaire.

Une dose plus faible permet une survie plus prolongée ; le foie offre alors les lésions typiques de l'atrophie jaune aiguë.

Enfin Koutschouk, par de petites intoxications successives, a pu observer une multiplication des cellules hépatiques.

Une même cause étiologique peut donc provoquer des réactions différentes.

D'autre part des études histo-physiologiques récentes (Noël) tendent à montrer que toutes les cellules d'un lobule hépatique ne présentent pas la même activité fonctionnelle. On a distingué :

Une zone péri-portale, de fonctionnement permanent ;

Une zone centrale péri-sus-hépatique, de repos permanent ;

Une région moyenne, d'activité variable.

Les cellules perpétuellement actives sont aussi les plus fragiles et les premières atteintes ; celles qui sont au repos viennent alors se mettre en jeu pour les suppléer — au fur et à mesure —. De plus, un nouvel élément ne tarde pas à intervenir, la régénération du tissu hépatique dont on connaît la rapidité.

On pourrait ainsi observer des lésions hépatiques assez considérables, contrastant avec une intégrité relative des fonctions du foie.

Mais d'un autre côté, il faut considérer que les cellules hépatiques dégénérées subissent un processus

de résorption. Le Professeur Roger a montré l'importance de l'action de ces autolysats cellulaires. Pour lui, leur présence dans le sang vient provoquer divers désordres dans le fonctionnement des autres organes, entre autre une oligurie marquée d'où dépendrait la production, au début des cirrhoses, d'œdèmes passagers et fugaces en dehors de tout facteur mécanique.

Fiessinger va plus loin encore, en montrant que lorsque la destruction cellulaire dépasse une certaine intensité, la résorption des éléments dégénérés provoque l'apparition dans l'organisme d'anticorps hépatiques, d'hépto-toxines, qui aboutissent progressivement à la destruction des cellules restées saines. « L'organisme malade ne défend plus son foie, il se défend contre son foie. » Et ainsi s'expliquerait la marche irrémédiablement progressive des grandes insuffisances hépatiques, et l'insuccès des diverses thérapeutiques.

Dans ces cas, contrairement à ce que nous avons vu plus haut, on conçoit la possibilité d'une insuffisance hépatique avec une proportion encore notable de cellules d'apparence intactes, mais inactivées en quelque sorte, par une inhibition fonctionnelle précédant leur dégénérescence. L'insuffisance fonctionnelle déborde ici la lésion.

Donc, ni les classifications nosologiques, ni les facteurs pathogéniques, ni l'anatomie pathologique ne peuvent servir de base à l'étude de l'insuffisance hépatique. Ce qu'il faut rechercher, c'est la valeur de l'activité fonctionnelle de la cellule dans ses différents modes, et c'est à la chimie biologique qu'il faut avoir recours pour l'apprécier.

La multiplicité de ses fonctions normales a pour corollaire la multiplicité des troubles fonctionnels possibles, toutes n'étant pas atteintes également ni simultanément. Les troubles les plus précoces et les plus constants portent sur la fonction chromogénique et sur l'évolution des sels biliaires ; la glycosurie alimentaire est plus tardive et moins fréquente. Enfin les altérations des fonctions uréopoïétique et protéopexique sont les dernières touchées, et leur déficience présente par conséquent une valeur pronostique sévère. Il n'y a pas une, mais des insuffisances hépatiques ; si à chaque fonction supprimée peut correspondre un grand syndrome clinique, il n'en est pas ainsi en réalité, et l'intrication des déficiences fait que l'on n'observe guère que des formes de transition ou d'association.

Il faut considérer les cirrhoses non comme des types cliniques immuables, mais comme des syndromes, variables dans leur type de déficit fonctionnel, variables aussi aux divers temps de leur évolution (Chauffard).

Rappelons donc quelques points de la physiologie du foie.

La cellule hépatique, qui résume en elle les fonctions de l'organe entier, oriente son activité dans deux sens différents. D'un côté, par la sécrétion de la bile et son excrétion dans les voies biliaires, c'est une glande à sécrétion externe ; de l'autre c'est une glande endocrine, avec un double réseau vasculaire sanguin qui lui apporte des matériaux bruts, et remporte des produits de sécrétion élaborés. Mais, parmi ceux-ci les uns sont destinés à être utilisés dans l'organisme,

glucose, protéines digestives modifiées, etc.; les autres à être éliminés aussitôt arrivés à l'appareil rénal, urée, acide urique, etc.

On peut donc, avec Chauffard, diviser les insuffisances hépatiques en deux grands groupes :

1° Les Déviations fonctionnelles : urobilinurie, cholalurie, où rentrent les troubles de la glande à sécrétion externe ;

2° Les Insuffisances hépatiques proprement dites, avec déficit des fonctions cellulaires endocriniennes.

I. — DÉVIATIONS FONCTIONNELLES

Il faut y faire une large part aux phénomènes de rétention, qui sont souvent indépendants de toute insuffisance hépatique, et auxquels nous ne nous arrêtons pas.

Quant aux troubles des fonctions biliaires ils constituent, parmi les manifestations d'insuffisance, un des faits les plus saillants mais aussi des moins caractéristiques. Pour Fiessinger, qui décrit ainsi ce syndrome ictérique il s'agit d'un ictère complet (pigments et sels) mais n'offrant généralement, même dans les formes graves, ni prurit, ni bradycardie, signes liés d'ordinaire à la cholalurie. De plus cet ictère est dégressif, diminuant d'intensité à mesure qu'augmentent la lésion hépatique et l'insuffisance fonctionnelle, que l'urine diminue, que le pronostic s'aggrave ; il s'accompagne de décoloration des matières mais inconstante et incomplète. On arriverait ainsi à une étape terminale que Hanot a décrit dans certaines hépatites sous le nom d'acholie pigmentaire, bien que

l'on ait souvent constaté dans ces cas la présence d'urobiline dans les urines et de stercobiline dans les matières décolorées. Ce n'est donc pas une véritable acholie, mais plutôt un subictère urobilinique. Ce n'est qu'à la phase terminale de certaines cirrhoses, ainsi que le font remarquer Brault et Garban, que l'on peut ne plus rencontrer ni dans les matières, ni dans les urines, trace de sels biliaires ou de pigments, normaux ou modifiés. Quant à cette acholie dissociée, signalée par Hanot, dans les grandes insuffisances, où le trouble porte non plus sur les pigments, mais sur les sels. Fiessinger ne l'a jamais rencontrée.

Dans nos observations on retrouve généralement dans l'urine, pigments, sels et urobiline, sauf dans l'observation I où on ne trouve pas de pigments.

Mais nous nous arrêterons surtout à l'étude de l'urobilinurie, dont l'intérêt est lié aux différentes théories proposées pour en expliquer l'origine, d'où importance variable, suivant les auteurs, de l'urobilinurie comme indice d'insuffisance hépatique.

Pour Hayem, l'urobiline est le pigment du foie malade. Normalement il transforme en bilirubine l'hémoglobine des déchets hématiques. A l'état pathologique, ou en cas de surcharge par une hémolyse exagérée, l'urobiline apparaît, indice d'une insuffisance chromogénique qualitative ou quantitative.

Pour certains, l'urobiline est d'origine hématique parce qu'elle peut dériver de l'hémoglobine *in vitro* et *in vivo*, dans les épanchements sanguins par exemple.

Pour d'autres, elle est d'origine biliaire, parce

qu'elle apparaît dans les urines lors de la décroissance des ictères. Engel Kiener, Hope-Seyler ont soutenu la « théorie histogénique » : les pigments biliaires seraient transformés en urobiline dans les tissus qu'ils imprègnent au cours de l'ictère.

Récemment, Brûlé a émis une théorie analogue, pour lui la bilirubine n'est pas d'origine hépatique ; elle prend naissance dans les tissus et dans le sang circulant, et possède un seuil d'élimination élevé ; l'appareil biliaire n'en est que la voie d'excrétion. L'urobiline, moins toxique, plus diffusible, aurait un seuil plus bas et serait produite par la réduction de la bilirubine dans les tissus. Hypothèse ingénieuse, mais non démontrée.

Gilbert et Herscher invoquent une origine rénale : les lésions de l'appareil biliaire laissent passer dans le sang une quantité exagérée de bilirubine. Au passage dans le rein, elle est transformée en urobiline, car l'épithélium rénal, en présence de cette quantité anormale, ne peut pousser plus loin la réduction et faire passer l'urobiline à l'état de chromogène.

Beaucoup d'auteurs lui ont donné une origine intestinale. On trouve en effet dans les matières fécales un pigment, la stercobiline, qui, comme l'urobiline dérive par hydratation de la bilirubine.

Pour Achard, le foie sain arrête cette urobiline intestinale, le foie malade la laisse passer.

Enfin, pour le Professeur Labbé et ses élèves, l'urobiline est un produit de réduction des pigments biliaires, qui apparaît dans l'intestin par suite d'actions bactériennes, est résorbée, arrive au foie, qui la retient

à l'état normal, et la laisse passer, s'il est lésé, dans le sang circulant, puis dans l'urine.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher cette théorie de certaines hypothèses envisagées pour expliquer les troubles nerveux de l'insuffisance hépatique : celles qui attribuent un rôle primordial aux lésions de l'épithélium gastro-intestinal et aux troubles qu'elles provoquent. Ainsi Bouveret attribuait aux troubles digestifs la production de la tétanie, et récemment on a publié quelques cas de tétanie digestive avec insuffisance hépatique (Bouchut-Cade).

Tantôt on incrimine le contenu gastro-intestinal, liquides de stase, fermentations anormales, etc., tantôt on fait intervenir une toxine produite au niveau des lésions gastro-intestinales (entéro-toxines). Ce produit anormal résorbé arrive dans le foie ; si cet organe est intact, il l'arrête, mais ne tarde pas à être atteint lui-même, ou débordé par l'abondance de l'agent toxique, qui passe dans le sang et produirait alors les troubles nerveux en cause.

Quoi qu'il en soit l'urobiline est un corps d'origine et de signification encore mal connues. Et même pour Lambling ce serait un corps mal défini, à variétés multiples, décelable seulement par des réactions colorées qui pourraient n'être que des réactions de groupe.

Il est probable qu'elle répond à une double origine, intestinale aux dépens des pigments biliaires transformés en stercobiline, et hématique par transformation de l'hémoglobine libérée au cours de l'hémolyse intravasculaire physiologique ; éliminée alors par

l'urine sous forme de chromogène. On l'a rencontrée au cours de nombreuses affections, et même chez des sujets sains, pendant les grandes chaleurs (Florence-Morel).

Sa constatation dans le sang ou dans l'urine est généralement considérée comme un indice précoce de troubles hépatiques, sans que l'on puisse préciser plus; c'est une indication à pousser plus loin l'exploration de l'activité fonctionnelle hépatique.

MÉTHODES D'EXPLORATION DES TROUBLES DE LA FONCTION BILIAIRE

Cholestérine

La cholestérinémie relève de trop de facteurs encore mal connus pour qu'on en puisse tirer des conclusions dans l'étude de l'insuffisance hépatique (Chauffard et Grigault).

Pigments biliaires

1° *Selles*. — Le dosage de la stercobiline n'y présente guère d'intérêt, et d'ailleurs on ne connaît pas de procédé très précis (Brûlé, Paillard, Goiffon).

2° *Duodénum*. — En appliquant le procédé de tubage duodénal d'Einhorn, Hatieganu a proposé d'examiner la fonction sécrétoire du foie par l'injection d'indigo-carmin, recherché et dosé ensuite dans le liquide duodénal.

Méthode délicate, dont les résultats sont encore mal connus.

3° *Sérum sanguin*. — La recherche des pigments biliaires et de leurs dérivés dans le sérum sanguin peut présenter quelques avantages théoriques, mais sa complexité fait que dans la pratique, on se contente d'une des méthodes suivantes ;

4° *Urine*. — La bilirubine, que l'on peut rechercher dans les ictères, n'offre guère d'intérêt au point de vue de l'insuffisance hépatique.

L'urobilinogène se décèle par la réaction d'Ehrlich au benzaldéhyde. Mais on recherche surtout l'urobiline, dont nous avons étudié la valeur diagnostique. On emploie pour cela la méthode de Morel-Policard, à l'acétate de zinc.

Brûlé a montré que l'urobilinurie physiologique n'est pas décelable par ce procédé si l'on se contente de rechercher la fluorescence à la lumière du jour, et non à la lumière artificielle. On ne révèle donc ainsi que l'urobiline pathologique.

Enfin, tout récemment Fatta, Hôgler et Knobloch ont proposé de faire ingérer de l'extrait de bile de bœuf pour faire apparaître, ou pour augmenter l'urobilinurie chez les insuffisants hépatiques. Cette méthode est encore à l'étude.

Sels biliaires

La méthode de choix est la stalagmométrie, ou plus simplement la réaction de Hay, pratiquée sur l'urine, et très suffisante en clinique.

Quant à l'épreuve des hémocories, c'est un procédé qui serait plus précis si l'on pouvait évaluer au préalable le coefficient d'absorption des graisses par l'in-

testin (Labbé-Bith) et qui n'offrirait d'intérêt que dans des cas de rétention importante sans obstacle sur les voies biliaires extra hépatiques.

En résumé, il importe surtout de rechercher l'urobilinurie, avec ou sans épreuve de la bile de bœuf, et les sels biliaires: indices de fonctionnement hépatique anormal, et très fréquents dans les urines des cirrhotiques.

II. — GROUPE INSUFFISANCES HÉPATIQUES PROPREMENT DITES

Là encore il s'agit de faits de deux ordres différents.

D'une part, l'arrêt de la production normale de substances utiles, glycose par exemple.

D'autre part, l'apparition de corps anormaux, la transformation insuffisante des déchets à éliminer, ou le libre passage laissé à des substances anormales, d'origine sanguine ou intestinale, c'est-à-dire surtout les troubles du métabolisme des corps azotés, de l'uréopoïèse et l'insuffisance des fonctions d'arrêt, des pexies hépatiques.

1° *Troubles de la fonction glycogénique*

Cette fonction comprend deux étapes :

L'emmagasinement du glycose sous forme de glycogène, phase amylopexique ;

La transformation du glycogène en glycose, phase amylolytique.

La première surtout est importante et c'est celle que l'on étudie le plus souvent.

Rappelons seulement les théories classiques de Claude Bernard, et la formation du glycogène aux dépens des hydrates de carbone, probablement aussi des graisses et même des albuminoïdes (Castaigne).

L'étude de cette fonction ne présente évidemment d'intérêt majeur que lorsqu'il s'agit d'un diabétique. Mais on a remarqué que ses variations étaient plus ou moins parallèles à celles d'autres fonctions hépatiques ; on a même établi une certaine relation entre l'abondance du glycogène hépatique et l'activité des fonctions antitoxiques. Cette étude mérite donc d'être entreprise, plus à titre de témoin d'une insuffisance hépatique que comme facteur possible de troubles nerveux malgré les faits troublants récemment publiés par des expérimentateurs américains (*cf.* Expérimentation).

MÉTHODES D'EXPLORATION

Glycosurie alimentaire. — C'est l'épreuve proposée, dès 1875, par Colrat qui la considérait comme un signe d'obstruction de la veine porte. Hanot et Roger montrèrent ensuite qu'elle dépendait d'une altération de la cellule hépatique. Enfin, Linossier, Roque, Achard, Strauss vinrent prouver qu'en plus du foie il fallait tenir compte d'un facteur intestinal (dédoublément des bioses, absorption plus ou moins lente des monoses), de la capacité d'utilisation des sucres (glycolyse tissulaire, influence du pancréas et du système nerveux). Chaque sujet a son coefficient d'utilisation du sucre (Linossier-Roque).

Dans les cas positifs, elle permet deux constatations :

le glycose ingéré, non retenu par le foie malade, passe dans les urines.

cette élimination se fait souvent par intermittence. Nous reviendrons sur cette intermittence en étudiant les fonctions d'arrêt.

Mais l'élimination urinaire suppose encore l'action d'un élément rénal et n'a de valeur que si les reins fonctionnent normalement. Il y a encore là un exemple de ces interréactions organiques hépato-rénales, dont nous avons souligné déjà l'importance. Aussi, Chauffard, Brodin et Zizine ont établi que cette glycosurie supposait une hyperglycémie préalable. L'ingestion de glucose l'élève jusqu'au seuil de la glycosurie, d'où apparition de sucre dans les urines. Et, pour éviter toute erreur due au facteur rénal, ils préconisent la recherche et l'évaluation de l'hyperglycémie, plus complexe, mais plus précise.

De nombreuses causes d'erreurs subsistent pourtant encore :

Dans le choix du sucre, par exemple : le saccharose demande à être interverti dans l'intestin ; le glycose impur renferme des dextrines qui facilitent l'apparition de la glycosurie (Krauss, Ludwig), et son prix de revient est assez élevé. Lépine a proposé le lévulose, qui, sans être à l'abri de toute critique, donnerait pourtant des résultats plus précis.

De plus, on s'est demandé si, dans certains cas, le tissu musculaire ne pourrait pas se substituer au foie pour fixer les sucres et les transformer en glycogène (Külz, Sachs).

La glycémie expérimentale, étudiée par Baudoin, consiste en deux dosages du glycose, dans le sang prélevé une heure avant et une heure après l'ingestion de 150 grammes de glycose : le rapport entre le taux glycémique de la deuxième prise et celui de la première constitue le coefficient glycémique dont la diminution permettrait d'affirmer l'existence d'une insuffisance hépatique. Cette méthode n'est pas non plus d'une fidélité absolue.

La valeur de la glycosurie alimentaire est donc très discutée.

Linossier et Roque l'ont rencontrée chez un grand nombre de sujets dont le foie était sain, ou sous l'influence d'un trouble hépatique très léger. On l'a également rencontrée dans des cas où elle ne semblait pas en rapport avec une insuffisance hépatique : névroses, névralgies, goitre exophtalmique. Mais il est difficile d'affirmer l'intégrité du foie, et on se rappellera les travaux de Klippel, Laignel-Lavastine, Targowla, etc., sur les troubles hépatiques chez les mentaux.

De plus, elle est restée souvent négative, malgré l'existence de lésions hépatiques, dans certaines cirrhoses en particulier ; mais alors, il y a probablement vice d'absorption intestinale, et, d'autre part, la persistance du glycogène dans des foies cirrhotiques (Brault) permet de penser que la fonction glycogénique y est relativement conservée.

La glycuronurie provoquée, de Roger et Chiray, ne présente pas non plus une valeur absolue. L'acide

glycuronique prend naissance dans le foie, aux dépens du glycose, et passe normalement dans l'urine en quantité variable, suivant le régime alimentaire. L'ingestion de camphre provoque, au bout de quatre ou cinq heures, une augmentation marquée de la glycuronurie, quand la cellule hépatique est intacte.

Mais les auteurs eux-mêmes ont signalé des cas où cette méthode restait infidèle (néphrites œdémateuses, albuminuries de la grossesse, etc.). Schmid a également critiqué cette épreuve et a expérimenté l'ingestion de menthol au lieu de camphre. La synthèse de l'acide glycuronique peut également se faire en dehors du foie : Pick et Pohl l'ont obtenue expérimentalement, malgré des lésions hépatiques étendues.

Que l'on se rappelle également notre malade de l'Obs. I, chez lequel une analyse d'urine constata la présence d'une quantité anormale d'acide glycuronique, en dehors de toute absorption de camphre.

Enfin, Lœper et Verpy ont cherché à étudier les variations de la phase amylolytique au moyen de l'épreuve de la glycémie adrénalinique : une injection d'adrénaline devant, à l'état normal, provoquer une excitation fonctionnelle hépatique, aboutissant à une transformation brusque du glycogène en glucose, dont le taux augmente par suite dans le sang. Mais, de l'aveu même des auteurs, les résultats en sont encore très indécis.

En résumé, ces deux épreuves n'ont pas une valeur absolue, mais méritent toutefois d'être recherchées. Positives, elles restent un très sérieux indice d'insuf-

fissance hépatique, qui prend plus d'importance encore lorsqu'il s'agit d'une cirrhose.

2° Troubles des fonctions adipo-hépatiques.

On sait que ces fonctions consistent en :

1° Fixation des graisses ;

2° Formation des graisses, non seulement aux dépens des aliments gras ou des cellules adipeuses des tissus, mais probablement aussi des hydrates de carbone (Soxhlet) et peut-être des albuminoïdes (Pettenkofer et Voigt, opinion critiquée par Pflüger).

3° Destruction de graisses et d'acides gras, fonctions lipolytique et cétogène.

Une faible partie des graisses reste fixée dans l'organisme ; une quantité plus minime encore pourrait, dans certains cas, être transformée en glycogène dans les muscles (Gley). Mais la plus grande partie est brûlée, oxydée et représente une des principales sources de calorique. Cette combustion semble se faire en plusieurs étapes : acides gras, acide ϵ -oxybutyrique, puis corps cétoniques, acétone et acide diacétique, enfin eau et acide carbonique éliminés par les poumons. Une faible quantité d'acétone passe dans l'urine sans que cette acétonurie normale dépasse 0,01 à 0,03 (Gley).

C'est le foie qui joue le principal rôle dans ce processus. L'insuffisance de cette fonction aboutira donc à un arrêt du métabolisme, au stade cétonique, d'où apparition dans le sang et dans l'urine d'acétone

et d'acide diacétique constituant le syndrome d'acidose.

De plus, certains acides aminés, provenant de la désintégration des molécules protéiques, tels que la leucine, la tyrosine, la phényl-alanine, peuvent également aboutir, après désamination hépatique et perte de leur azote, à la formation de corps cétoniques.

Mais cette question du métabolisme des graisses n'est pas encore complètement élucidée : quelques faits restent à éclaircir. Pourquoi, par exemple, remarque Gley, une partie des graisses reste-t-elle à l'état cétonique, si on supprime la ration normale d'hydrocarbonés ? Enfin, ce syndrome d'acidose n'apparaît, en dehors du diabète, que dans certaines grandes insuffisances hépatiques. Si on l'a noté dans quelques cirrhoses avec troubles nerveux, ces faits isolés sont loin de constituer la règle, et il n'y avait pas d'acidose dans les cas que nous avons observés.

D'ailleurs, le foie n'est pas seul en jeu dans les transformations des corps cétoniques et des graisses ; la combustion tissulaire possède également une certaine importance. Enfin, un foie, même intact, peut se laisser déborder par un apport d'acides gras en excès : l'utilisation pourra ainsi s'arrêter au stade cétonique, d'où acétonémie et acétonurie sans lésions hépatiques (Gley).

Quant aux méthodes permettant d'explorer le métabolisme des graisses, elles n'offrent pas, pour nous, un grand intérêt ; l'épreuve des hémocoanies représente surtout un test de la sécrétion biliaire, des sels biliaires en particulier.

3° Troubles dans la fonction uréopoiétique et du métabolisme des substances protéiques.

La décomposition des albuminoïdes dans le tube digestif aboutit à leur dislocation en multiples fragments de poids moléculaires différents : albuminoses, peptones, polypeptides, acides aminés enfin, qui représentent le terme ultime de cette désintégration. Les premiers ne sont pas directement assimilables, et même, introduits dans le sang, sont toxiques (Hugou-nencq). La muqueuse intestinale ne laisse guère passer dans le système porte que des acides aminés et accessoirement quelques peptones ou polypeptides que le foie va arrêter au passage, pour les fixer, ou, peut-être, les transformer en amino-acides qui se joindront à ceux d'origine intestinale. Ainsi se manifeste déjà le rôle défensif du foie, que nous étudierons à part, mais qui est intimément lié à la plupart des manifestations de son activité cellulaire.

Les acides aminés ne font que traverser le foie et vont directement aux tissus, où ils sont utilisés suivant les besoins de l'organisme (Folin et Denis, Van Slyke et Meyer, Delaunay, Abel). Par la circulation générale, leur surplus revient au foie, qui est chargé de leur destruction et de leur élimination ; en même temps arrivent également d'autres acides aminés, provenant de l'activité protéolytique des tissus eux-mêmes, de la désassimilation tissulaire.

Le foie va les désaminer, c'est-à-dire en séparer l'azote, sous forme d'ammoniaque, les transformant ainsi en simples acides gras (ne contenant plus que

du carbone, de l'oxygène et de l'hydrogène), qui, à leur tour, seront oxydés en donnant de l'acide carbonique et de l'eau, éliminés par les poumons.

Cependant, cette combustion n'est pas toujours complète, et, normalement, on trouve dans les urines de petites quantités de corps acides qui, en partie au moins, peuvent provenir de cette origine (environ 0 gr. 02 à 0 gr. 05 chez l'homme, en 24 heures, Gley).

Reste à éliminer l'ammoniaque, trop toxique pour pouvoir l'être impunément sous cette forme. La cellule hépatique va le combiner à l'acide carbonique, pour former de l'urée, corps hyperatoxique (Hugou-nencq), quarante fois moins toxique que l'ammoniaque (Bouchard). Théoriquement, cette transformation directe est possible, mais, en réalité, elle semble se faire par étapes successives : sels ammoniacaux, carbonates, puis carbonates d'ammoniaque, et enfin, urée. Seule l'arginine pourrait donner directement de l'urée, par simple hydrolyse et dédoublement, sous l'influence d'un ferment spécial (Kessel, Dakin).

Tout l'azote des albuminoïdes est donc transformé en urée et éliminé ainsi par les reins ; normalement, on ne trouve plus guère dans l'urine que quelques décigrammes d'ammoniaque (Gley). Le foie est de beaucoup le principal organe producteur d'urée ; d'autres tissus partagent avec lui cette propriété, mais à un degré infiniment moindre. C'est par l'imperfection de l'uréopoïèse que l'on a surtout cherché à déterminer la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique.

Mais parmi les albuminoïdes alimentaires, il en est

beaucoup de composition chimique plus complexe : les nucléoprotéides, abondantes dans certains aliments (parenchymes glandulaires, ris de veau, foie, etc.) ; d'autres encore, dont la molécule renferme des substances minérales : soufre, phosphore, etc. Après dislocation en acides aminés, tous ces corps vont constituer autant de déchets qu'il appartiendra au foie d'éliminer, sous leur forme la moins dangereuse. Et on pourrait, de la plus ou moins grande perfection de cette élimination, conclure également à l'intégrité plus ou moins complète de la cellule hépatique, si nous étions mieux fixés sur ces combinaisons chimiques, et sur la signification exacte des corps anormaux rencontrés dans l'urine des malades en état d'insuffisance hépatique.

Acide urique. — Pour Minkowski la fonction uréopoiétique n'entraîne en jeu qu'en présence de doses toxiques d'ammoniaque. De plus le foie pourrait fabriquer de l'acide urique au même titre que de l'urée. Des expériences de Kowalewski et Salaskin semblaient également montrer que le foie joue un certain rôle dans la formation de l'acide urique. Mais il faut remarquer que les expériences de ces auteurs ont porté surtout sur des oiseaux, dont l'élimination azotée se fait sous forme d'acide urique. Chez l'homme, on admet généralement que les bases xanthiques, et l'acide urique, dérivé le plus oxydé de la série commune des purines proviennent des nucléines des nucléoprotéides (Horbaczewski) dont l'hydrolyse fournit de l'albumine, de l'acide phosphorique et des

bases xanthiques (Kossel). Normalement, et même dans le jeûne absolu, on trouve dans l'urine une petite quantité d'acide urique (environ 0 gr. 2). Elle représente alors la quantité qui est mise en liberté par la destruction des cellules de l'organisme. C'est l'acide urique endogène de Burian et Schur, de quantité sensiblement constante, par opposition avec l'acide exogène, d'origine alimentaire, et par conséquent, essentiellement variable selon la richesse en purines de la ration d'albuminoïdes de quelques décigrammes à 2 gr. 50 par 24 heures, Weintraud.

L'acide urique ainsi libéré, soit dans l'intestin, soit dans l'intimité des divers organes, sous l'influence probable de ferments spéciaux, les nucléases, est amené enfin au foie, par la voie sanguine.

Chauffard, Brodin et Grigaut, par des dosages comparés chez le chien, auraient montré qu'à l'état de jeûne le foie semble se laisser traverser comme un parenchyme inerte. Par contre, en période digestive, il arrêterait de 20 à 53 pour cent de l'acide urique (soit 33 % en moyenne), chiffres variant suivant la teneur du repas en nucléoprotéides. Le foie jouerait ainsi un rôle de régulateur vis-à-vis des variations considérables du taux d'acide urique, dues aux irrégularités de l'alimentation.

Enfin, la cellule hépatique jouit de la propriété de détruire acide urique et urates, par l'action de l'uricase, diastase uricolytique, et de le transformer en urée. Pour Wicchowski, cette fonction serait assez restreinte. Pour Gley, il est impossible actuellement de dire quelle est l'importance de la production d'urée

soit aux dépens des urates, soit aux dépens des bases nucléiques.

Le rôle du foie dans l'uricopoïèse et l'uricolyse est donc encore à l'étude ; et l'uricémie des hépatiques, étudiée par M. P. Weill ne saurait constituer un signe satisfaisant de déficience.

Soufre. — La majeure partie du soufre (les $\frac{4}{5}$ environ) est complètement oxydée pendant la décomposition de la molécule albuminoïde, et transformée dans le foie en acide sulfurique. Celui-ci entre immédiatement en combinaison : d'une part, avec les bases alcalines des tissus et du sang, il va se former des sulfates ; d'autre part, avec les composés aromatiques d'origine digestive : phénol, indol surtout, il donnera des composés sulfoconjugués : phénylsulfates ou indoxylsulfates. Tandis que les corps aromatiques sont hautement toxiques, leur conjugaison avec les sulfates alcalins fait disparaître cette nocivité, et ainsi se manifeste encore l'action antitoxique du foie. L'acide sulfurique combiné ainsi aux phénols représente environ $\frac{1}{10}$ du soufre urinaire total.

Enfin, le soufre non complètement oxydé (le $\frac{1}{5}$ restant) pourra être, en partie, soit fixé dans les tissus, soit utilisé à d'autres transformations, par exemple à la production de la taurine, élément de l'acide taurocholique biliaire. On conçoit que la proportion entre le soufre oxydé par le foie, et le soufre resté neutre, recherchés et dosés dans les urines, pourra donner une indication sur la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique.

Cystine. — A ces faits se rattache la question de la cystinurie : le soufre de l'albumine se présente fréquemment sous forme d'un groupe cystinéique, dont l'hydrolyse donne de la cystine, normalement arrêtée et détruite par le foie. Dans quelques cas d'insuffisance hépatique, on a trouvé dans l'urine, de la cystine en quantité assez notable (quelques décigrammes) accompagnée d'autres produits, tels que leucine, tyrosine, acides diaminés. Mais il s'agit là de cas assez rares (une centaine environ, en tout), et cette cystinurie, souvent héréditaire et familiale, ne s'accompagne généralement d'aucune manifestation pathologique.

Corps aromatiques. — Rappelons les cas d'alcaptonurie qui, sont, eux aussi, plutôt des anomalies que des faits pathologiques.

Un des plus importants parmi ces corps aromatiques est l'indol, dont l'origine et la signification ont soulevé de nombreuses discussions.

Pour la plupart des auteurs, il prend naissance dans l'intestin par suite de la fermentation et de la putréfaction des albuminoïdes sous, l'influence d'agents microbiens ; résorbé, il arrive au foie par le système porte. C'est alors un corps très toxique, et, en l'arrêtant au passage, la cellule hépatique remplit encore son rôle défensif. Oxydé, transformé en indoxyle, combiné enfin à l'acide sulfurique, il donne un acide indoxylsulfurique, éliminé par l'urine sous forme d'indoxylsulfates, qui ont perdu leur nocivité comme nous l'avons vu pour les corps sulfoconjugués.

Jaffé avait déjà constaté l'apparition rapide de l'in-

dicanurie, quand un obstacle s'oppose à l'évacuation de la portion terminale de l'intestin grêle.

Pour Gilbert et Weill, c'est un signe constant et précoce d'insuffisance hépatique. Par contre, Labbé et Enriquez ont nié la présence habituelle d'indican dans les affections hépatiques. Labbé, Maillard et Vitry estiment d'ailleurs que l'indoxyle dérive de la transformation intraorganique des albuminoïdes ; il n'y aurait pas putréfaction, mais modification chimique, se produisant sous l'influence d'une digestion, même aseptique, tendant à ramener à la forme indoxyle les molécules qui contiennent le noyau de l'indol.

La signification de l'indicanurie reste donc très discutée. On la rencontre normalement, dans de faibles proportions. Une élimination exagérée pourra traduire soit un régime alimentaire trop carné, soit des fermentations intestinales exagérées, soit enfin un léger état d'insuffisance hépatique, en tenant compte de ce que la diminution de l'apport biliaire favorise le développement des putréfactions intestinales.

Créatinine. — Ce corps est formé, aux dépens de la créatine des tissus musculaires, dont il est l'anhydride, par le foie en grande partie, et aussi, mais beaucoup moins, par le rein. On le rencontre normalement dans l'urine, mais en petite quantité (1 à 2 gr. par 24 heures).

Pour Mlle Wahl, l'augmentation de la créatinine urinaire serait de règle dans les néoplasies secondaires du foie et pourrait être considérée comme un signe d'insuffisance hépatique.

Mais, de même que pour l'acide urique, il faut distinguer la créatine exogène, d'origine alimentaire, et la créatine endogène, provenant des déchets de l'activité tissulaire normale. Pekelharing Van Hoogenhuizze, Verpløgh ont montré que l'excrétion de créatine est en rapport direct avec le tonus musculaire ; elle augmente aussi par l'agitation, l'état de veille, la fièvre, l'ingestion d'alcool. De plus, si on diminue la quantité d'albumine de la ration alimentaire, l'urée et les sulfates minéraux diminuent dans l'urine, tandis que la créatinine, toujours éliminée dans la même proportion, semble, par comparaison, l'être en plus grande quantité. Donc la créatinine, comme aussi l'acide sarcolactique, est en relation directe avec les combustions intramusculaires, et son taux dans l'urine ne peut guère permettre de conclure à un fonctionnement plus ou moins bon de la cellule hépatique.

Peptones. — Enfin, la peptonurie a été signalée dans de nombreuses affections qui semblent n'avoir aucun rapport avec le foie : rhumatisme articulaire aigu, méningite cérébro-spinale, etc. De plus, il serait difficile de préciser les rôles respectifs de l'épithélium intestinal, laissant pénétrer dans le sang porte ces éléments anormaux en quantité notable, et du foie, incapable de les arrêter au passage.

En résumé, la recherche dans l'urine de toutes substances anormales ne peut guère être utilisée pour l'étude de l'insuffisance hépatique. Seule l'évaluation de l'urécopoïèse pourra la permettre d'une façon suffi-

samment précise. Cela se conçoit aisément, si avec Folin, on distingue dans l'urine deux classes de produits intéressant l'activité hépatique : les uns, d'origine endogène, à peu près constants et invariables, quel que soit le régime, proviennent de l'usure des tissus, donc de facteurs impossibles à évoluer expérimentalement. Les autres, d'origine exogène, variant avec la richesse en albumine et en azote de la ration alimentaire, pouvant par conséquent être soumis à des expériences précises (méthode des éliminations provoquées par exemple). Tels sont l'urée et les sulfates inorganiques. On peut penser, il est vrai, que peut-être une partie de l'urée provient de la désassimilation tissulaire (Folin) ; mais il s'agit de quantité assez faibles, ne variant que très peu, et lentement, comme toute substance endogène, et que par conséquent on peut pratiquement considérer comme à peu près égales au moment de l'ingestion de l'albumine et au moment de l'excrétion de l'azote. Enfin, on pourra toujours apprécier la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique en considérant la perfection de l'uréopoïèse, en comparant la quantité d'azote éliminée normalement sous forme d'urée, avec celle qui l'est sous forme d'ammoniaque, d'acides aminés, etc.

Dans les insuffisances hépatiques, cliniques ou expérimentales, on observera donc des modifications urinaires quantitatives et qualitatives (et à plus forte raison des modifications sanguines).

Tout d'abord, diminution de l'excrétion d'urée. De 25 à 30 gr. par 24 heures, elle peut descendre à 20 gr.,

à 10 gr. Mais, comme on l'a vu, pour que cette hypo-azoturie uréique puisse avoir une valeur absolue, il faudrait que l'alimentation resta normale, ou à peu près. Car si, du fait de troubles digestifs qui sont presque de règle, les ingesta protéiques diminuent, les excreta azotés diminuent parallèlement. Il faut de plus que l'élimination urinaire reste également normale, sinon, au lieu de passer dans l'urine, l'urée s'accumulera dans l'organisme. Par contre, comme conséquence directe de cette diminution de l'urée, on voit augmenter les déchets azotés éliminés sous d'autres formes. D'où abaissement du coefficient azoturique (rapport de l'azote uréique à l'azote total) qui varie normalement entre 0.85 et 0.95, et tombe alors à 0.75 et même à 0.50 (Frœnkel).

L'ammoniaque, dont la quantité normale est de 0.70 en 24 heures (Neubauer), de 0.40 à 0.90 (Gley) pourra doubler ou tripler. Dans un cas de cirrhose hépatique Hallervorden a trouvé 2 gr. 5 par jour. Le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total passe de 2 à 5 pour cent à 10, 30 et même 70 pour cent.

Les acides aminés, que l'on pourra également déceler dans l'urine, peuvent être des avant-produits de l'urée arrêtés à un stade de transformation incomplète, mais peuvent aussi provenir d'autres origines, désintégration tissulaire par exemple. Et même Leyden et Von Norden ont émis l'hypothèse qu'ils pourraient être des produits de l'autolyse hépatique dans les cas de dégénérescence.

Méthodes d'exploration.

Fiessinger et Clogne divisent en trois phases principales le métabolisme hépatique des albuminoïdes :

1° La fixation des matériaux amenés par le sang porte ;

2° Leur transformation avec élimination de l'azote;

3° La conjugaison de leur soufre avec d'autres corps à neutraliser.

L'arrêt et la fixation d'éléments étrangers, ainsi que la neutralisation de corps toxiques sont liés trop intimément au rôle défensif du foie pour pouvoir être séparés de son étude. Nous n'envisageons donc ici que les moyens d'explorer le stade de transformation avec élimination azotée.

L'hypoazoturie considérée en elle-même, varie dans de trop grandes proportions avec la richesse en azote de l'alimentation, pour pouvoir à elle seule permettre des conclusions précises.

L'hyperamino-acidurie (Labbé et Bith), *l'hyperammoniurie* (Labbé) sont assez constantes dans les insuffisances hépatiques d'un certain degré. Il faut cependant remarquer qu'en dehors de l'insuffisance hépatique, ammoniacque et acides aminés peuvent augmenter dans l'urine, au cours d'un amaigrissement rapide par exemple, assez fréquent chez les hépatiques, par hyperalbuminolyse des tissus, par augmentation du métabolisme endogène. De même qu'une hémolyse exagérée peut produire de l'urobilinurie sans insuffisance hépatique, de même cet excès de désassimilation tissulaire pourra provoquer un afflux d'ammonia-

que et d'acides aminés, que le foie, débordé, ne pourra plus transformer en urée (Aubertin).

Le rôle du foie, dans la part où il y contribue, est plus complexe encore : le déficit d'urée et l'excès d'ammoniaque ont été considérés comme une manifestation de l'incapacité de la cellule hépatique à parfaire le métabolisme des protéiques. Mais souvent, en réalité, le pouvoir uréopoiétique du foie est à peine atteint : l'excès d'ammoniaque n'a cessé d'être transformé en urée que pour servir à neutraliser des acides anormaux, ou surabondants. Cette acidose, que l'on peut mettre en évidence dans l'atrophie jaune aiguë, pourrait être le résultat d'une intoxication de cause inconnue. D'après Hugounencq et Morel, on devrait la chercher dans les produits d'un métabolisme pathologique des albuminoïdes où le foie jouerait un rôle important (Brûlé-Garban).

De plus, l'état du corps thyroïde dans le myxœdème, les troubles nerveux de certaines affections mentales pourraient provoquer des troubles de la fonction uréopoiétique. Brûlé et Garban pensent même que d'autres facteurs encore mal connus pourraient également influencer ce métabolisme.

Mais, c'est là, semble-t-il, un cercle vicieux : si on se reporte aux opinions de Klippel et de Laignel-Lavastine, ainsi qu'à celles, plus récentes de Labbé, Targowla, Badonnel, etc., on voit que l'insuffisance hépatique peut être considérée parfois comme la cause des troubles mentaux, et non comme leur conséquence.

Donc, l'acidose n'étant pas absolument liée à l'insuffisance hépatique, l'hyperammoniurie peut également

en être indépendante. La présence seule de ces deux éléments n'est donc pas suffisante.

Mais il en est tout autrement, si l'on présente leur étude sous forme d'un rapport avec l'urée excrétée en même temps : un foie intact, en présence d'une ammoniurie endogène, augmentera également sa production d'urée jusqu'à la limite de son rendement ; et le rapport de ces substances entre elles variera peu. Au contraire, dans les cas d'hypo-alimentation chez un hépatique, l'augmentation des acides aminés ou de l'ammoniaque urinaires pourra être assez faible, bien qu'en proportion considérable par rapport à la quantité d'urée. C'est pourquoi on a proposé l'étude de différents coefficients : coefficient azoturique, rapport de l'azote de l'urée à l'azote total $\frac{N_{urée}}{N_{total}} = 0,82 \text{ à } 0,95$; dans les cas d'intoxication phosphorée aiguë, on l'a vu baisser à 0.44. De même, on a étudié le rapport amino-acidolytique, de l'azote aminé à l'azote total. Labbé et Dauphin ont montré que le dosage de l'azote indialysable et le rapport $\frac{N_{colloidal}}{N_{total}}$ pouvait présenter quelque intérêt dans l'étude des insuffisances graves. Mais, dans toutes ces méthodes d'exploration, le taux très variable de la perméabilité rénale peut représenter une grosse cause d'erreur, en risquant de surajouter aux troubles métaboliques d'origine hépatique, une large part de rétention azotée.

C'est pourquoi Brodin avait proposé de remonter plus haut que l'étape urinaire et d'étudier dans le sang le coefficient azotémique normalement de 0.80, mais pouvant descendre à 0.70 et même à 0.33. De plus, il

fit intervenir un autre élément, l'azote résiduel dont la quantité normale dans le sérum est de 0.10 pour 1000, et qui, chez les hépatiques, peut monter jusqu'à 20 ou 25.

Cette méthode présente un grand intérêt, mais par contre, elle est d'une réalisation un peu délicate, et, dans la pratique, il semble que l'analyse de l'urine pourrait donner des résultats suffisamment précis. En effet, si un facteur rénal intervient pour modifier la composition de l'urine, il influe par cela même sur celle du sang, et n'est donc pas complètement mis hors de cause par le procédé de Brodin. Le plus, l'étude de l'urémie a montré qu'il y avait accumulation d'urée dans le sang. Or, l'urée est un corps peu toxique, et les accidents observés ont été attribués à la présence de différents corps azotés non uréiques. On peut donc admettre qu'il y a un certain parallélisme entre les rétentions de l'azote uréique et de l'azote non uréique, et que par conséquent, dans l'établissement du rapport $\frac{N_{urée}}{N_{total}}$ l'influence de l'élément rénal portant à peu près également sur les deux facteurs pourra être pratiquement négligée.

Quant à l'étude de l'azote résiduel, si important par suite de toxicité des divers corps qu'il représente, son augmentation n'est pas un signe exclusif d'insuffisance hépatique, puisqu'on l'observe également dans d'autres cas (troubles du métabolisme azoté et tissulant, et surtout urémie).

Signalons également les recherches récentes de Filinski sur l'augmentation du taux de la globuline du sérum sanguin, dans l'insuffisance hépatique.

Enfin, Maillard, Lanzenberg, Derrien, Clogne, ont proposé d'étudier dans l'urine le coefficient d'imperfection uréogénique. Au lieu de tenir compte de l'azote total, dont une partie peut appartenir à des corps non uréifiables sur lesquels le foie n'exerce pas d'action, ils n'envisagent que des éléments soumis à l'activité hépatique. Se basant sur le fait que l'azote dosé par l'hypobromite correspond sensiblement, avec certaines précautions, à l'azote de l'urée, et que, d'autre part, l'azote décelé par le formol représentent celui des acides animés et des sels ammoniacaux. Derrien, Clogne ont établi le rapport $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}} \times 100 = 7$ environ.

Ce coefficient n'échappe pas entièrement à toute critique ; il est notamment susceptible de variations sous l'influence du régime alimentaire. Les recherches des auteurs ont abouti aux chiffres suivants :

7 pour un individu au régime ordinaire ;

6 pour un individu au régime lacto-végétarien ou avec une alimentation réduite ;

5 pour le régime lacté exclusif.

Aubertin, qui a étudié dans sa thèse les méthodes d'examen fonctionnel hépatique, considère l'augmentation de ce coefficient au-dessus de ces chiffres, comme un des meilleurs signes d'insuffisance hépatique.

Exploration fonctionnelle par éliminations provoquées. — Parallèlement à l'épreuve de la glycosurie expérimentale, on a voulu étudier la fonction uréopoiétique en faisant absorber certains sous-produits

de l'urée, puis en dosant dans l'urine, l'urée et l'azote non uréique.

Gilbert et Carnot ont étudié l'ammoniurie provoquée par l'absorption de 4 à 6 grammes d'acétate d'ammoniaque. Weintraud a proposé l'emploi du citrate d'ammoniaque. Calabrese celui du carbonate. Labbé, Bith, Glassner ont réalisé une épreuve analogue avec des acides aminés. Ces recherches ont donné des résultats positifs dans plus de la moitié des cas de lésions hépatique. Si la valeur de cette méthode n'est pas absolue, c'est qu'elle est passible des mêmes critiques que la glycosurie alimentaire ; que le foie est normalement capable de transformer des quantités considérables de sels ammoniacaux. Une lésion peu avancée de la cellule hépatique lui laissera suffisamment d'activité pour transformer les quantités minimales qui lui sont proposées dans cette épreuve.

Quant à l'indicanurie provoquée de Gilbert et Weil, elle repose sur des théories qui sont encore trop discutées.

Donc, si aucune méthode ne permet actuellement d'évaluer avec une précision absolue les troubles du métabolisme azoté hépatique on peut, pratiquement obtenir une approximation suffisante par l'étude relativement simple des coefficients azoturiques et du coefficient d'imperfection uréogénique, en tenant compte des causes d'erreur connues.

Fonction antitoxique - Fonctions de défense.

Il est difficile de séparer entièrement cette fonction de la précédente, car elles sont, en partie du moins, solidaires l'une de l'autre ; le premier stade de la défense hépatique est l'arrêt des substances nuisibles ; puis, en deuxième temps, viennent leurs transformations, soit en substances assimilables, soit en déchets non toxiques, pouvant être éliminés sans danger dans un troisième temps. C'est ainsi que nous avons déjà signalé le rôle du foie dans les sulfoconjuguaisons.

Cette fonction d'arrêt s'exerce également :
sur les agents animés, microbes, parasites ;
sur les corps minéraux, arsenic, plomb, phosphore ;
sur les poisons exogènes alcaloïdes ptomaines, toxines ;
sur les poisons endogènes résultant de la désassimilation.

Ainsi le foie défend l'organisme, à la fois contre lui-même et contre les poisons venus du dehors. On ne connaît pas, de façon précise, le mécanisme de cette fonction. Pour Roger, il y aurait parallélisme entre la fonction antitoxique et la richesse du foie en glycogène ; et il a proposé de soumettre les malades à opérer à une régime riche en sucre et en hydrocarbures, pour éviter l'ictère toxique chloroformique. Pour d'autres, le fer hépatique jouerait aussi un rôle dans la neutralisation des toxiques.

Méthodes d'exploration.

Malgré cette incertitude, on peut évaluer avec suffisamment de précision, l'activité de la cellule hépatique dans les trois processus d'arrêt, de neutralisation et d'élimination.

1° *Fonction d'arrêt = Hémoclasie digestive.*

Cette méthode, proposé par Widal, Abrami et Iancovesco, est basée sur le principe suivant : Dans l'insuffisance hépatique, le foie n'arrête plus, ne fixe plus les albumines hétérogènes, non directement assimilables et toxiques, amenées par le sang porte (albuminoïdes au stade peptone ou polypeptide) ; arrivant dans la circulation générale, elles y déclenchent un choc hémoclasique. Pour mettre ces faits en évidence, on pratique tout d'abord l'examen du système vasculo-sanguin à jeun, puis, après ingestion de 200 gr. de lait, de 20 en 20 minutes, pendant deux heures. La crise hémoclasique type se traduit par divers éléments : hypotension artérielle, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, diminution de l'indice réfractométrique du sérum. Tous ces symptômes ne sont d'ailleurs pas rigoureusement associés (Aubertin, P. Mauriac). On se borne généralement à rechercher la leucopénie, indiquée du reste par les auteurs comme le phénomène le plus constant et le plus caractéristique.

Mais, si cette méthode est d'une grande sensibilité, elle n'est pas à l'abri de toute critique. Même en période digestive, la plupart des éléments vasculo-sanguins, dont on étudie l'altération, peuvent être modifiés par de toutes autres causes que l'insuffisance hépatique. Si la formule leucocytaire peut être assez stable dans certaines conditions d'examen, la leucocytose peut présenter, sans cause appréciable, en période digestive aussi bien qu'à jeun, des variations qui peuvent aller du simple au double (Mauriac, Aubertin, Monod, Lemoine). Dorlencourt, Langle et Banu ont obtenu chez des enfants sains de la leucopénie avec des doses minimales de lait. Pagniez et Plichet ont montré que la rapidité d'ingestion, simplement, influait beaucoup sur les variations leucocytaires.

La tension artérielle, maxima et même minima, peut présenter des variations d'une ou deux unités au Pachon, sous l'influence de facteurs insignifiants, émotion, malaise, quintes de toux, etc. Au cours de l'hémoclasie digestive, souvent les variations ne présentent pas une amplitude plus considérable.

Enfin, certains auteurs même, en étudiant la participation du système organo-végétatif à la production de la crise hémoclasique, auraient montré que, par réaction sur ce système, des facteurs très divers, comme la douleur, la colère, l'émotion, la réfrigération locale, l'excitation électrique d'un nerf, la recherche du réflexe oculo-cardiaque, pourraient provoquer chez les vagotoniques, un choc hémoclasique attesté par la constatation de la plupart de ses éléments. (Tinel, Santenoise, Pagniez, Garrelon.)

Donc, cette méthode, ingénieuse et d'une grande sensibilité, présente parfois certaines difficultés d'interprétation, dont il faut être prévenu. Il n'en reste pas moins vrai que, dans la plupart des cas, elle offre un grand intérêt et possède une réelle valeur, tant pour apprécier la fonction d'arrêt, que pour explorer le métabolisme des albuminoïdes.

2° *Transformation et neutralisation.*

Nous avons déjà signalé le peu de fondement des conclusions basées sur la recherche dans l'urine, de corps anormaux, comme la créatinine, les corps aromatiques, les peptones, etc.

L'épreuve de l'hydrogène sulfuré, de Garnier et Roger, n'est accessible qu'à l'expérimentation sur l'animal.

Les variations du coefficient urotoxique (Surmont) celles de l'élimination de l'acide hippurique après injection de benzoate de soude (Bunge et Schmiedeberg), l'épreuve de la phtaleïne tétrachlorée (Abel et Rowntree) sont parfois d'une réalisation difficile, et en tous cas, d'une interprétation délicate. Toutes ces méthodes sont basées en effet sur le rôle éliminateur du foie, sur des corps recherchés, soit dans les fèces, soit dans les urines, où il est difficile de délimiter le rôle du rein et de l'appareil gastro-intestinal.

Plus précis sont les procédés basés sur l'utilisation du soufre des albuminoïdes pour la formation de sulfates, de phénylsulfates ou d'indoxylsulfates. Robin a étudié le rapport du soufre ainsi transformé, sou-

fre neutre ou soufre oxydé, avec le soufre total

$$= \frac{S_{\text{neutre}}}{S_{\text{total}}} = 85 \text{ à } 87^{\circ}.$$

P. Joly a envisagé le rapport

$$\frac{S_{\text{non oxydé}}}{S_{\text{total}}} = 16 \text{ à } 18.$$

Dans les cas d'insuffisance hépatique le premier rapport diminue, le deuxième augmente. Ces méthodes, encore peu employées, semblent donner des renseignements assez précis et les résultats obtenus sont parallèles à ceux des autres coefficients déjà signalés. On pourra donc ainsi apprécier, non seulement l'activité antitoxique sous une de ses formes, mais aussi une partie du métabolisme des albuminoïdes.

3° *Elimination. - Glaucurie intermittente.*

Nous retrouvons l'élimination intermittente des insuffisances hépatiques, étudiées par Cavasse et Castaigne, et déjà signalée à propos de la glycosurie alimentaire.

L'application la plus classique en est l'épreuve du bleu de méthylène. Mais, telle qu'elle était tout d'abord conçue, elle montrait en réalité les troubles de la fonction rénale chez les hépatiques, ainsi que l'ont établi Chauffard et Castaigne et il est impossible de reconnaître la part respective de ces deux organes dans la production de la glaucurie intermittente. De plus, le bleu pourrait être détruit dans les tissus (Brûlé), d'où nouvelle cause d'erreur.

Enfin, dans la pratique, on a pu l'observer chez des sujets qui n'avaient aucune lésion du foie, tandis qu'elle manquait parfois chez les hépatiques avérés.

Cette étude a été reprise récemment, sous l'inspi-

ration du Professeur Bard; et Roch (de Genève) a montré que, si l'on fait ingérer aux malades le matin à jeûn, une dose de deux milligrammes de bleu de méthylène, et si l'on recueille ensuite l'urine, de quatre en quatre heures, pendant douze heures, le bleu ne passe pas dans les urines des sujets sains ; en cas d'insuffisance toxico-pexique, il colore en vert les urines, généralement entre la 5^e et 9^e heure.

Enfin Roch et Schiff ont encore proposé une autre épreuve, basée sur le même principe, mais en employant le salicylate de soude.

Cette rapide revue de Physio-pathologie hépatique vient de montrer par quels moyens on peut, approximativement au moins, étudier les principaux modes de l'activité du foie. Nous n'avons pas envisagé d'autres fonctions, comme l'hématopoïèse et la fibrinogénèse, dont dépend le syndrome hémorragipare des cirrhoses, l'augmentation du temps de saignement, et le retard à la coagulation ; non plus que la fixation et l'utilisation du fer, qui pour Dastre jouerait un rôle d'oxydant favorisant les combustions intra-hépatiques ; non plus que la régulation thermique, etc. etc., fonctions d'une grande importance pourtant, mais n'offrant avec notre sujet que des rapports trop éloignés. D'ailleurs ce n'est que par une division un peu arbitraire que nous avons pu séparer ainsi l'étude de ces fonctions ; en réalité elles ont des rapports étroits entre elles, et même avec la sécrétion externe hépatique : la formation des pigments biliaires est liée à

l'activité hémolytique, et la formation de la taurine, par exemple, un des éléments de l'acide taurocholique, s'opère aux dépens du soufre neutre des albuminoïdes.

Tous ces tests de l'insuffisance hépatique n'en explorent chacun qu'une seule face alors que toutes ces fonctions sont plus ou moins solidaires ; aussi ne faut-il pas se contenter d'une seule épreuve, aucune ne présentant des garanties d'exactitude absolue, mais chercher à réunir le plus de renseignements possible.

Pratiquement, on s'adressera tout d'abord à la recherche de l'urobilinurie et des sels biliaires, puis au coefficient d'imperfection uréogénique ; on pourra utilement les compléter par l'hémoclasie digestive, la glycuronurie provoquée, l'épreuve du bleu de Roch, qui n'ont que l'inconvénient de leur plus grande complexité. On évitera ainsi parfois d'attribuer à tort à une insuffisance hépatique dissociée, fait réel, mais assez rare, des résultats qui n'accusent en réalité que l'imperfection d'un procédé de recherche employé seul (Aubertin).

Dans le cas particulier auquel nous avons consacré cette thèse, il est vivement regrettable qu'aucune exploration méthodique n'ait pu être tentée, soit par suite d'une erreur de diagnostic primitive, soit parce que la rapidité de l'évolution fatale n'en a pas laissé le temps. La seule épreuve tentée dans l'Obs. I a donné des résultats tellement paradoxaux qu'il est difficile d'en tenir compte. Le dernier cas que nous avons pu observer date d'une an. Depuis, nous n'avons pas

eu connaissance de faits analogues dans les hôpitaux. Mais nous espérons avoir suffisamment attiré l'attention sur ces phénomènes méningés pour en permettre désormais le diagnostic de façon plus précoce, et, par conséquent un examen plus minutieux et plus approfondi, qui conduira peut-être à une interprétation pathogénique exacte, dans les cirrhoses comme dans l'urémie.

CHAPITRE VI

Expérimentation.

Si nous n'avons malheureusement pas pu, chez nos cirrhotiques, explorer les diverses fonctions hépatiques, il est tout au moins possible de rechercher si, expérimentalement, une suppression plus ou moins complète du foie peut provoquer l'apparition de ces phénomènes méningés.

On a tenté d'obtenir des cirrhoses expérimentales par l'action de poisons divers ; d'altérer le foie in situ par l'action de sérums hépatotoxiques. Mais les lésions ainsi obtenues sont trop variables, et ne se limitent pas à la seule glande hépatique.

L'extirpation partielle du foie jusqu'aux $\frac{3}{4}$ permet la survie de l'animal, mais ne donne aucun renseignement précis. Trente heures après l'opération, les cellules hépatiques sont déjà en voie de multiplication, et au bout de quinze jours, le foie a repris à peu près son volume normal (Penfick, Van Meister). On ne peut que noter, dans les premières heures, la diminution de l'urée et du rapport azoturique en mê-

me temps qu'augmente l'azote résiduel. Puis, rapidement ces chiffres tendent à se rapprocher de la normale. Une ablation totale entraîne rapidement la mort, chez les mammifères, parfois même en une heure, à cause des troubles circulatoires intenses qu'amène la ligature de la veine porte.

Denys et Stubbe ont tenté de détruire le foie au moyen d'une injection d'acide acétique dilué dans le canal cholédoque ; la nécrose consécutive amène la mort en quelques heures, un jour au plus. Vers la dixième heure, les animaux sont affaiblis, tombent peu à peu dans le coma, et meurent après quelques convulsions.

Par contre, on a pu réaliser l'exérèse totale chez les oiseaux, dont la veine porte est réunie aux veines rénales par l'anastomose de Jacobson, ce qui permet une survie moyenne d'une douzaine d'heures. Chez l'oie, Minkowski observe, cinq heures après l'opération, de la somnolence avec collapsus algide, entrecoupé de convulsions. Fait notable : il remarque une disparition presque complète du sucre du sang, qu'il attribue à des phénomènes agoniques.

Nebelthau, Maleschott ont obtenu des résultats analogues chez la grenouille ; et MM. Doyon, Gauthier et Policard y ont noté parfois l'apparition de convulsions.

Mais ces expériences portent sur des espèces trop différentes des mammifères, de l'homme surtout, douées naturellement d'une sorte de fistule d'Eck physiologique, et dont le métabolisme protéique est tout à fait différent (acide urique, au lieu d'urée chez les oiseaux).

L'expérience classique de la suppression fonctionnelle du foie par l'établissement d'une fistule d'Eck, anastomose porto-cave, permettant une assez longue survie, ne donne pas de renseignements plus précis. Une dizaine de jours après l'opération, l'animal tombe dans un état de somnolence, auquel succède bientôt une agitation convulsive ; il perd la vue, puis la sensibilité, entre dans un coma entrecoupé de convulsions toniques et cloniques, et meurt. Mencki et Pawlov ont trouvé dans le sang et dans l'urine des animaux ainsi traités des quantités notables de carbamate d'ammoniaque. L'ingestion de carbamate de soude, sans danger pour un animal normal, est mortelle chez celui qui est porteur d'une fistule d'Eck. De même, un repas de viande provoque tout de suite l'apparition d'une crise convulsive.

La principale critique adressée à cette méthode est que le foie, même privé de la circulation porte, reste néanmoins en rapport avec la circulation générale, par l'artère hépatique, les veines sus-hépatiques et de nombreuses voies collatérales. La ligature de la veine porte et même de l'artère hépatique n'y supprime pas complètement la circulation : le sang peut refluer, à travers les veines sus-hépatiques, jusqu'à la ligature portale (Cl. Bernard, Castaigne). Donc, l'action antitoxique peut encore s'y exercer.

Si, après avoir établi une fistule d'Eck, on pratique l'excérèse de l'organe, la survie ne dépasse pas six heures. Dans ces conditions, Mencki et Pawlov n'ont pu constater que la diminution de l'urée, avec augmen-

tation de l'ammoniaque et des composés azotés non uréiques.

La difficulté de ces expériences est cause de l'imperfection des résultats ; on n'a pu réaliser ainsi qu'un seul aspect de l'insuffisance hépatique. En effet, il y faut surtout noter l'existence d'une phase de somnolence, à laquelle succède une période d'agitation, puis un coma entrecoupé de convulsions toniques et cloniques. Faut-il chercher à voir un élément méningé dans ces contractures toniques ? Il est bien difficile de l'admettre, et, de plus, l'agitation manque, dans la plupart de nos observations. Tout au plus, pourrait-on peut-être rapprocher la succession du collapsus et de l'agitation, de quelques faits mentionnés dans l'Obs. III, où le malade était pris, vers 13 heures, d'une somnolence invincible, à laquelle succédait une agitation désordonnée, avec excitation psychique. D'ailleurs, à son premier séjour (avant de présenter les symptômes méningés de la période terminale), ce malade avait eu une crise épileptiforme.

Tel était tout récemment encore, l'état de la question, quand, par une technique ingénieuse, deux physiologistes américains, Mann et Magath, réussirent à pratiquer l'ablation totale du foie, avec une survie un peu prolongée.

Dans un premier temps, ils établissent une fistule d'Eck en ligaturant non pas la veine porte, mais la veine cave, entre l'anastomose et les veines sus-hépatiques. Le sang veineux peut ainsi gagner le cœur par deux voies, les capillaires du système porte hépatique, et les voies de suppléance de la veine cave inférieure

(azygos, mammaire interne, circulation abdominale superficielle, etc.). Ces anastomoses périphériques dérivent la presque totalité de la circulation de retour et subissent peu à peu un développement en rapport avec leur nouvelle fonction. Un mois après, on peut, sans inconvénient, lier la veine porte au ras du foie.

Après un nouvel intervalle, plus ou moins long, on peut, sans grands risques immédiats, enlever complètement le foie, après ligature de la veine cave et de l'artère hépatique.

Cette méthode est trop récente pour avoir donné déjà tous les résultats qu'on peut en attendre ; les auteurs se sont d'ailleurs attachés surtout à étudier la glycogénèse, le rôle respectif du foie et du pancréas, ainsi que l'action de l'insuline. Elle permet pourtant quelques remarques d'un grand intérêt.

Pendant la première période où la circulation hépatique est accrue, on ne note naturellement pas de signes d'insuffisance. La deuxième période répond à la fistule d'Eck normale, dans sa période de tolérance relative. Après l'hépatectomie, les suites opératoires sont d'abord bénignes. Pendant quelques heures, l'animal semble normal. Entre la deuxième et la cinquième heure, commence alors une agonie rapide, qui ne se prolonge guère au delà de la douzième heure, contrairement à ce que l'on aurait pu attendre. Mais cette courte survie permet d'importantes constatations. L'animal tombe d'abord dans un état d'asthénie musculaire progressive, aboutissant à un coma flaccide ; mais bientôt apparaît une hyperexcitabilité motrice de plus en plus prononcée ; la moindre excitation,

le moindre choc provoquent de brusques contractions des membres ; enfin, des nausées surviennent et l'animal succombe. Les battements cardiaques, accélérés tout d'abord, se ralentissent pendant la phase asthénique. La respiration présente parfois, à la période ultime un rythme de Cheynes-Stokes. L'hypothermie ne se déclare qu'au moment du coma et reste modérée.

En somme, tableau clinique assez analogue à celui que nous avons déjà noté. Les modifications à la coagulation sanguine sont peu importantes. On n'a pas étudié les lésions provoquées sur les autres organes par l'ablation du foie.

Au point de vue des troubles du métabolisme, abaissement rapide de l'azoturie à 50 % de son taux normal ; augmentation de l'ammoniaque jusqu'à la moitié de l'azoturie totale. L'azote résiduel dans le sang, et l'amino-acidurie augmentent aussi, mais dans des proportions moindres.

Puis, apparition d'acide urique en quantité de plus en plus élevée, traduisant peut-être une importance insoupçonnée de la fonction uricolytique.

Enfin et surtout, il se produit une baisse considérable de la glycémie. Déjà basse après la fistule d'Eck, elle décroît progressivement et parallèlement avec le développement des phénomènes cliniques agoniques ; la mort survient, avec un taux de 0,30 pour 1.000. Mais, fait curieux, une injection de glycose suffit à ranimer l'animal presque instantanément ; cette rémission n'est que temporaire, et bientôt, une nouvelle injection est nécessaire ; mais, peu à peu, l'action du glu-

cose s'épuise, malgré l'augmentation des doses injectées. Finalement, l'animal succombe, avec des symptômes divers, tantôt dans un coma rapidement mortel, sans phase convulsive préalable ; tantôt apparaît un état d'excitation désordonnée, avec suppression de la vue et de l'ouïe, auquel succède un coma terminé par une mort soudaine et paisible.

Les auteurs en concluent que « l'hypoglycémie progressive aboutit rapidement à une baisse de la concentration moléculaire dans les cellules, incompatible avec le maintien d'un métabolisme normal ». Les symptômes morbides qui apparaissent correspondent tant à la réaction générale de l'organisme qu'à celle, plus spéciale, du système nerveux, qui semble particulièrement sensible à la baisse de la glycémie. L'injection de glucose amène une sédation de ces symptômes ; mais, à l'ombre des accidents bruyants et précoces de l'hypoglycémie, se développe une intoxication plus complexe, dont le domaine s'étend probablement bien au delà des troubles du métabolisme des hydrocarbonés, et qui entraîne la mort de l'animal.

Donc, c'est à l'hypoglycémie que l'on peut, semble-t-il, attribuer l'apparition des phénomènes cliniques provoqués par l'ablation expérimentale du foie.

Or, Chauffard, Brodin et Zizine ont mis en évidence, chez certains cirrhotiques, une hyperglycémie permanente, qui trouverait peut-être une explication dans l'intervention d'un facteur pancréatique. On ne peut donc retenir l'abaissement de la glycémie comme cause des troubles nerveux des cirrhotiques.

Par conséquent, pour étudier ces phénomènes cliniques d'insuffisance hépatique dans des conditions analogues, il semble qu'il faille surtout considérer la phase où les injections de glucose deviennent inefficaces, phase qui aboutit à la mort de l'animal par une intoxication où vraisemblablement les déchets azotés non uréiques trouvent une place importante.

Jusqu'à présent, les recherches des auteurs américains n'ont pas porté sur le métabolisme des albuminoïdes, mais à peu près exclusivement sur les troubles de la glycogénèse. Il est permis de penser que cette méthode n'a pas dit son dernier mot.

CHAPITRE VII

Quelques hypothèses.

Nous pouvons maintenant examiner la valeur des principales hypothèses proposées pour expliquer l'apparition des troubles nerveux chez les cirrhotiques en état d'insuffisance hépatique.

Les anciens auteurs, ne séparant pas l'ictère de l'insuffisance fonctionnelle, pensaient à une simple résorption sanguine des produits biliaires.

Frerichs invoquait l'intoxication par les produits de la désintégration cellulaire du foie, opinion récemment reprise en partie par les auteurs qui ont étudié l'action des autolysats de cellules hépatiques (Roger).

Virchow concluait à la persistance dans le sang des produits destinés à fournir les matériaux nécessaires à la sécrétion de la bile ; théorie reprise ensuite par Frerichs, pour lequel il y aurait non seulement rétention de matériaux, mais encore suspension de toutes les actions exercées sur les échanges par le foie.

On invoqua ensuite l'action des produits azotés d'un métabolisme protéique défectueux ; et successivement, on incrimina :

Tous les corps azotés (Withla).

Les sels ammoniacaux (Münzer).

L'acide cannabique (Pawlov), etc.

Cette théorie de l'intoxication par les déchets azotés non uréiques, reste, encore à l'heure actuelle, une des plus séduisantes. De nombreux auteurs l'ont invoquée et n'ont différé que par la, ou les, substances chimiques envisagées.

Léopold Lévi attribuait le principal rôle à l'acide carbamique et aux carbamates. Nous avons vu, en effet, que les physiologistes sont d'accord pour constater la présence de ce corps dans toutes leurs expériences d'insuffisance hépatique expérimentale. Son ingestion par un animal porteur d'une fistule d'Eck provoque rapidement l'apparition de troubles mortels. Il joue certainement un rôle important, mais ne suffit pas à expliquer ni à provoquer tous les faits constatés en clinique.

Rappelons brièvement les opinions classiques d'aujourd'hui.

MM. Hugounenq et Morel, incriminant également le trouble et l'insuffisance du métabolisme protéique, ont démontré l'action nocive des polypeptides.

Puis on étudia l'acétonémie et l'acidose, qui sont généralement considérées comme de simples témoins d'une insuffisance hépatique, mais qui, dans certains cas, même en dehors du diabète, semblent liés directement à la production des troubles nerveux (Netter).

L'œdème cérébral histologique, auquel on a voulu attribuer le mécanisme producteur des accidents nerveux, n'a été rencontré qu'une fois dans un cas douteux de Léopold Lévi ; nous ne l'avons constaté dans aucune de nos vérifications. En tous cas, c'est un moyen de production, ce n'est pas une cause étiologique.

Le rôle de l'intoxication par l'azote non uréique est indéniable dans les accidents de l'insuffisance hépatique. Mais, dans notre cas particulier, il ne peut être suffisant à lui seul.

En effet, s'il en était ainsi, on devrait rencontrer des accidents nerveux ou méningés dans tous les cas où l'on peut mettre en évidence ce trouble fonctionnel. Or, tel n'est pas le cas. L'expérimentation devrait permettre de les reproduire. Nous avons vu qu'il n'en est pas ainsi.

Enfin, dans quelques cas, nous avons vu ces accidents se produire chez des malades dont, à l'analyse, le métabolisme uréique semblait à peu près normal, ou du moins, altéré dans d'assez faibles proportions.

Cependant, le rôle primordial du foie est indéniable. En dehors des arguments cliniques que nous avons pu fournir, il est un fait qui a presque la valeur d'une expérimentation : lorsque MM. Bouchut et Bernheim ont apporté à la Société Médicale des Hôpitaux les deux premiers cas de syndrome méningé chez des cirrhotiques, M. Gayet fit remarquer qu'il avait observé des phénomènes analogues provoqués par l'oblitération portale due à une pyléphlébite.

Il y a donc lieu d'étudier les autres théories propo-

sées pour l'explication de ces faits. Les principales hypothèses en présence sont de deux ordres :

1° Choc protéique ;

2° Auto-intoxication par un agent inconnu hypothétique.

Choc protéique. — Les recherches de ces dernières années ont étendu considérablement le domaine des chocs colloïdoclasiques, et on a essayé de faire intervenir cette notion nouvelle dans la plupart des questions de pathologie encore obscures. Leur application à l'insuffisance hépatique est, de plus, justifiée par le rôle du foie dans l'hémoclasie digestive.

Des expériences assez récentes sur le rôle œdémogène de l'Indol et du Scatol ont conduit à les considérer comme des « corps de choc » (Le Calvé), dont l'action se produit à peu près également par l'injection de doses minimales (5 milligrammes, chez le lapin) et de doses plus massives (jusqu'à 20 centigrammes).

Deux minutes après, on observe une leucopénie de peu de durée, mais atteignant une proportion du tiers ou de la moitié des globules blancs.

Au bout de cinq minutes, l'animal est engourdi, somnolent, insensible aux excitations. La respiration, d'abord accélérée, se ralentit aux deux tiers, puis à la moitié de la fréquence normale ; parfois même, on observe un rythme de Cheynes-Stokes. La pression artérielle diminue, la température s'abaisse de 1 degré environ.

Ces symptômes atteignent leur maximum au bout d'une demi-heure, puis diminuent. Ils restent les mê-

mes, que l'on répète l'injection au bout de quelques jours ou de quelques semaines, se rapprochant donc plus du choc protéique que du choc anaphylactique. En variant les conditions extérieures de température (étuve à 25° ou bains froids), on a vu des lapins succomber, après une injection d'un centigramme, avec des convulsions cloniques, puis un coma avec paralysie et contractures.

Si on examine les centres nerveux sur des animaux sacrifiés après l'injection, au bout d'un intervalle de temps de plus en plus prolongé, on voit :

Quelques instants après l'injection, une hyperémie marquée des centres nerveux ;

Au bout d'une demi-heure, une congestion générale, avec début d'œdème ;

Au bout d'une heure, congestion, œdème et fines taches hémorragiques au niveau de la moelle et de l'écorce cérébrale ;

A 24 heures d'intervalle, il ne subsiste presque plus rien de ces lésions.

On ne peut s'empêcher de noter un certain parallélisme entre ces faits et quelques données cliniques ; il eut été intéressant, à ce point de vue, de pouvoir vérifier chez nos malades l'activité des fonctions hépatiques d'arrêt, par des épreuves multiples et répétées, et de rechercher l'état du système vasculo-sanguin au moment de l'apparition des troubles nerveux. Pourtant, la durée des phénomènes observés, l'absence d'œdèmes et de congestion des centres nerveux chez des sujets morts à différentes périodes de leur insuf-

fisance hépatique, restreignent singulièrement le rôle que l'on pourrait tout d'abord être tenté d'accorder à ces phénomènes de choc.

Auto-intoxication. --- Reste à envisager cette hypothèse. Un fait rapporté par Léopold Lévi semble tout d'abord la contredire : après avoir pratiqué, dans un but thérapeutique, une saignée chez un cirrhotique présentant des troubles nerveux, il injecta à un cobaye des quantités notables de ce sérum. L'animal ne présenta aucun trouble, et Lévi pensa que la dose n'était peut-être pas suffisante. Il est plus simple de remarquer que, le foie de l'animal étant intact, a parfaitement pu arrêter et neutraliser les toxiques hypothétiques. Cette expérience n'aurait de réelle valeur que chez un animal déshépatisé ; une injection pratiquée directement dans le canal rachidien pourrait avoir une action analogue, mais il semble difficile d'y pouvoir introduire du sérum en quantité suffisante.

Les considérations tirées des analogies cliniques sont également en faveur de cette théorie de l'auto-intoxication. Dans quelles circonstances, en effet, observe-t-on des troubles nerveux liés à une insuffisance hépatique ? Nous avons déjà envisagé les cas d'acidose et de syndrome méningé ; il reste donc surtout la dégénérescence hépato-striée de la maladie de Wilson, et les cas de tétanie d'origine digestive.

Wilson notait, en faveur de l'origine toxique de la dégénérescence hépato-lenticulaire :

La variabilité des symptômes ;

L'absence de lésions inflammatoires ;

La syphilis constamment hors de cause ;

L'hépatite constante, à l'appui, par conséquent, d'une origine alimentaire ou intestinale.

D'autres auteurs,, à propos du même sujet, ont émis des opinions analogues.

Von Economo : Des symptômes gastro-intestinaux précèdent l'apparition des phénomènes nerveux.

Bôstrøm : Les troubles intestinaux jouent un grand rôle dans la genèse de l'intoxication, qui touche en premier lieu le foie et la rate, dont la réaction fibreuse très fréquente traduit l'atteinte qui peut encore se révéler par de la leucopénie avec lymphocytose (Dziembowski).

Sjôwal, Sôderbergh constatent, dans quelques cas, des lésions tuberculeuses et fibreuses du côlon ascendant, siégeant surtout dans la sous-muqueuse, avec inflammation intestinale chronique, et, pour eux, on peut concevoir que les affections intestinales de causes diverses puissent produire un poison parfaitement défini, mais encore inconnu, qui détermine des lésions nerveuses, par l'intermédiaire du foie ou de la rate ; ou bien, qui possède dès le début une affinité particulière pour les centres nerveux. Il paraît difficile de s'écarter d'un facteur endogène, avec une certaine disposition chimique ou bio-chimique, du foie ou du cerveau, pour le poison intestinal hypothétique.

Wilson lui-même : « Dans la cirrhose de Laënnec, les troubles digestifs sont de règle ; les lésions concomitantes du foie et de la rate plaident en faveur d'une entéro-toxine dont la nature nous échappe en-

core. D'autre part, vu les cas nombreux de cirrhose sans symptômes nerveux, et les cas également nombreux de toxémie intestinale sans cirrhose, l'entérotoxine hypothétique doit être *sui generis*. »

En effet, l'hépatite de la maladie de Wilson ne se traduit souvent par aucun symptôme clinique, et parfois même, par aucun trouble digestif, à part la perte de l'appétit ; dans les Observations VI, VII et VIII, rien n'attirait l'attention sur le foie. Wilson, dans les cas qu'il a observés, n'a pu trouver aucun signe net d'insuffisance hépatique ; chez un malade de Howard, l'épreuve de la glycosurie alimentaire est restée négative. Par contre, on a pu remarquer parfois un ictère passager, précédent de peu le début des accidents. Wilson et Howard eux-mêmes ont signalé un cas d'hématémèse grave, peu de temps avant la mort.

D'autre part, des faits récemment publiés à Lyon méritent d'être rapprochés de cette théorie. MM. Bouchut et Morénas ont relaté un cas de tétanie digestive et rappellent à ce sujet les observations de MM. Lépine, Froment et Santy, Pallasse et Roubier. MM. Cade et Morénas ont également rapporté un cas de tétanie digestive avec insuffisance hépatique, dû manifestement à une intoxication par des liquides de stase gastrique, à la suite d'une rétention par néoplasme pylorique.

Bouveret et Devic avaient d'ailleurs signalé déjà toute l'importance de l'élément digestif dans l'étiologie de la tétanie.

Enfin, une observation récente d'Uréchia et Elekes vient marquer encore la relation de ces faits avec la

maladie de Wilson, en constatant des lésions des corps striés à l'autopsie d'un malade mort de tétanie ; ils invoquent, il est vrai, un facteur parathyroïdien, auquel Hutinel et Harvier rapportent l'origine de la tétanie infantile.

En présence de ces faits, on est conduit à penser que, peut-être, les phénomènes méningés des cirrhotiques pourraient relever d'une pareille auto-intoxication, dont la localisation nerveuse se ferait au niveau de l'écorce, ou dont l'agent apparaîtrait dans le liquide céphalo-rachidien, au lieu de se porter sur les noyaux striés, pour des raisons encore obscures. Et, à l'appui de cette hypothèse, on pourrait retenir les analogies cliniques, ainsi que la constance des troubles digestifs dans les cirrhoses, parallèlement aux altérations hépatiques.

En somme, en acceptant la possibilité de l'entérotoxine neurotrope de Wilson, on conçoit que cette toxine, née au niveau des lésions du tube digestif, soit directement, soit par altération fonctionnelle, passe dans la circulation générale, à la faveur d'une insuffisance hépatique. Sa localisation cérébro-méningée serait peut-être favorisée par les altérations si fréquentes chez les éthyliques. Mais, en même temps, la déficience du foie, vient y surajouter toute une gamme d'intoxications nouvelles, par les polypeptides, les déchets azotés non uréiques, les carbamates, peut-être même par l'action colloïdoclasique des corps de choc, etc. etc., créant ainsi une intrication pathologique dont la complexité rend l'étude plus difficile encore et explique l'imprécision relative des notions actuelles sur l'insuffisance hépatique.

CONCLUSIONS

I. — Un syndrome méningé des plus nets s'observe quelquefois, mais assez rarement, à la période terminale de certaines cirrhoses hépatiques. On peut noter, dans quelques cas, la coexistence de symptômes respiratoires qui ont pu faire croire à des lésions en foyer.

II. — On relève, le plus souvent, à l'origine de ces cirrhoses, les deux facteurs : éthylisme et tuberculose. Mais l'apparition des troubles nerveux semble indépendante du facteur étiologique, infectieux ou toxique ; indépendante également de la variété anatomoclinique des lésions qui ont provoqué l'insuffisance hépatique.

III. — On ne trouve, ni par la ponction lombaire, ni par l'examen des pièces d'autopsie, trace d'altération des centres nerveux pouvant expliquer l'apparition des phénomènes méningés.

IV. — Tout porte, au contraire, à indiquer l'insuffisance hépatique elle-même comme seule cause possible

V. — La pathogénie ne semble pas être toujours entièrement univoque. Il faut tenir compte de la multiplicité des agents toxiques en jeu et, peut-être, du terrain. Dans le seul cas suivi de guérison, le syndrome méningé semblait lié à l'acidose. Dans les autres cas, tous mortels, il n'y avait pas trace d'acidose.

VI. — Indépendamment des auto-intoxications complexes, produites par la déficience hépatique, il est peut-être possible de rattacher ces phénomènes, ainsi du reste que certains autres troubles nerveux, d'origine hépatique ou digestive, à l'action d'une entérotoxine neurotrophe hypothétique, identique à celle invoquée par Wilson à l'origine de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

VII. — La rareté des cas et leur rapidité d'évolution n'ont pas permis, jusqu'à présent, l'exploration méthodique des fonctions hépatiques, qui, pourtant, seraient d'un grand intérêt ; pour cela, il est indispensable de ne pas se contenter d'une seule épreuve, souvent infidèle, mais de multiplier les explorations fonctionnelles.

VIII. — De plus, il serait, si possible, indiqué, en pareil cas :

De rechercher le taux de la glycémie, suivant les théories de Mann et de Magath ;

De vérifier l'hypothèse de l'auto-intoxication par l'expérience de Lévi modifiée (injection de sérum du malade à l'animal, soit directement au contact des éléments nerveux, soit dans les vaisseaux, après fistule d'Eck, ou mieux, déshépatisation.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu :
LE DOYEN,
Jean LEPINE

ROQUE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Février 1924

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

N. B. — N'ayant trouvé aucune bibliographie d'ensemble sur les troubles nerveux dans l'insuffisance hépatique, nous avons indiqué ici tous les documents que nous avons pu consulter, sans nous borner à ceux auxquels nous avons pu puiser quelques renseignements sur notre sujet. Si nous n'avons pas relevé tous les articles, on trouvera du moins ceux qui contiennent les plus nombreuses références et qui permettent par suite une documentation facile ; nous espérons ainsi éviter à nos successeurs le temps employé à des recherches longues et malaisées.

Traité et ouvrages classiques consultés.

- ARTHUS. — *Chimie physiologique.*
BERNHEIM et LAURENT. — *Traité de Pathologie.*
BROUARDEL et GILBERT. — *Traité de Pathologie.*
CASTAIGNE, DEBOVE, ACHARD. — *Traité de Pathologie.*
CHARCOT, BOUCHARD, BRISSOT. — *Traité de Pathologie.*
COURMONT. — *Précis de Pathologie générale.*
FRÉRICHS.
GLÉNARD.
GLEYS. — *Physiologie.*
GILBERT et LEREBoullet.
HUGOUNENCQ. — *Précis de chimie biologique.*
LABADIE, LAGRAVE.
LAMBLING. — *Biochimie.*
LANCEREAUX.
MURCHISON.
RÔGER. — *Physio. normale et pathol. du foie.*
SERGENT. — (Collection), t. XII, *Foie et Pancréas.*

**Thèses, périodiques et comptes-rendus des Sociétés
médicales.**

- ACHARD. — Revue générale, *Presse Médicale*, n° 29, juin 1915.
- ARDIN, DELTEIL et REYNAUD. — Psychose polynévritique chez un cirrhotique. Discussion et pathogénie des accidents. *Bulletin Médical d'Algérie*, t. XXIV, n° 20, p. 811. (Cité dans *Presse Médicale*, 1914, p. 95.)
- AUBERTIN et LEGRAIN. — Coma acétonémique et dégénérescence graisseuse du foie chez une malade atteinte de polynévrite et de méningite alcoolique. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1914, p. 892.
- AUBERTIN. — Procédés de recherche de l'insuffisance hépatique. *Gazette des Hôpitaux*, n° 37, mai 1922.
- BOUCHUT, BERNHEIM. — Syndrome méningé dans les cirrhoses. *Lyon Médical*, n° 22, novembre 1922.
- Syndrome méningé dans l'urémie. *Lyon Médical*, 10 juin 1922, n° 11.
- BOUCHUT, MORÉNAS. — Tétanie digestive et insuffisance hépatique. *Lyon Médical*, novembre 1923, n° 21 ; *Journal de Médecine de Lyon*, 20 juillet 1923, n° 85.
- BRELET. — Etiologie des cirrhoses alcooliques. *Gazette des Hôpitaux*, décembre 1922, n° 97.
- BRULÉ, GARBAN. — Procédés actuels d'étude de l'insuffisance hépatique. *Gazette des Hôpitaux*, 1914, n°s 25-28, contenant bibliographie antérieure à 1914. — *Gazette des Hôpitaux*, 1922, n° 37, bibliographie postérieure à 1914.
- CADE. — Coma dyspeptique et troubles convulsifs. *Lyon Médical*, novembre 1923, n° 22.
- CARNOT (Paul). — Les maladies du foie en 1914. *Paris Médical*, 1914.
- CARRO. — Diagn. de la Insuff. hepatica. *Rev. Ibéro am. de Cien. Méd.*, Madrid, 1918.
- CASTAIGNE. — *Journal Médical Français*, février 1922, numéro consacré à l'insuff. hépat. — *Revue Générale Presse Médicale*, juillet 1915, n° 34.

- CHABANIER et CASTRO-GALHARDO. — Du rôle de l'azote non-urémique du plasma dans la détermination des symptômes urémiques. *Presse Médicale*, 18 septembre 1920.
- CHAUFFARD. — Physio-pathologie de l'insuffisance hépatique. *Presse Médicale*, 13 décembre 1922, n° 99.
- Physio-pathologie des cirrhoses du foie. *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, t. VIII C., juin 1921.
- CLAUDE. — Méningites séreuses et liq. céphalo-rachidien. *Questions neurologiques d'actualité*, 1921.
- CLAUDE et OURY. — Réactions méningées et épanchements puriformes aseptiques au cours des lésions en foyer de l'encéphale. *Gazette des Hôpitaux*, juin 1923, n° 45.
- COSTE. — Effets physiologiques de l'extirpation du foie. *Presse Médicale*, décembre 1923, n° 99.
- CRAINICEANU et POPPER. — Insuff. Hépat. au cours de la grossesse. *Presse Médicale*, 28 mai 1921, n° 43.
- DUPRÉ. — Méningite suppurée consécutive à une angio-cho-lite. Les infections biliaires. *Thèse Paris*, 1891.
- EUZIÈRE. — Réaction aseptique des méninges. *Paris Médical*, 1903-4.
- FAURE. — Syndrome lié à l'altération des fonctions hépatiques. Somnolence, etc. *Thèse Paris*, 1899-1900.
- Revue générale in *Gazette des Hôpitaux*, 1900.
- FIESSINGER, BRODIN et WOLF. — Ictère des perlières. *Journal des Praticiens*, juillet 1922, n° 30.
- FIESSINGER et CLOGNE. — Fonctions du foie et métabolisme protéique. *Journal Médical Français*, février 1922.
- FIESSINGER. — Les insuffisances hépatiques. *Journal des Praticiens*, juillet-août 1922, n°s 27-31.
- GLÉNARD (Roger). — Petits signes de l'hépatisme. *Gazette des Hôpitaux*, avril 1920, n° 37.
- GRENET. — Deux cas de paludisme avec ictère et syndrome méningé. *Réunion médicale de la VI^e année*, sept.-oct. 1915.
- Cité dans la *Presse Médicale*, 1916, p. 22.
- Syphilis et cirrhose du foie. *Monde Médical*, n° 639.
- HÉLOUIN. — L'azote résiduel et l'urée. *Presse Médicale*, 18 mai 1922.

- JANIN. — De l'hémorragie cérébro-méningée au cours de la cirrhose atrophique. *Journal Médical*, Paris, 1921.
- KLIPPEL. — De l'origine hépatique de certains délires alcooliques. *Annales médico-psychologique*, 1894, p. 262.
- L'insuffisance hépatique dans les maladies mentales. *Arch. génér. Médecine*, 1^{er} août 1892.
- LABBÉ. — Insuffisance hépatique et acidose. *Journal Médical Français*, 1922, p. 247.
- LABBÉ et BAUMGARTNER. — Acidose et insuff. hépatique. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 mai 1914. *Paris Médical*, 1914, p. 384.
- LABBÉ et BITH. — Les insuffisances fonctionnelles du foie. *Annales de Médecine*, 1920. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 mai et 5 juillet 1912.
- LABBÉ, HUTINEL, NEPVEUX. — Forme acidotique, etc., de l'I. Hép. au cours de la grossesse. *Paris Médical*, n° 22.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Trois cas d'onirisme. *Progrès Médical*, 1919.
- LE CALVÉ. — Choc hémoclasique et œdème. *Gazette des Hôpitaux*, décembre 1921, n° 96.
- LE DAMANY. — Insuff. hépat. mono-symptomatique. *Presse Médicale*, 23 mai 1914, p. 892.
- LÉVI (Léopold). — Troubles nerveux d'origine hépatique. *Thèse de Paris*, 1895-1896.
- Délire au cours des affections hépatiques. *Archives générales de Médecine*, février 1896.
- Méningite à diplocoques à point de départ hépatique. *Archives générales de Médecine*, mars-avril 1894.
- LOEPER, DEBRAY, FORESTIER. — Répercussions nerveuses des dyspepsies et rôles du X. *Presse Médicale*, Paris, 1921.
- MARIE (Pierre). — Pathogénie de la maladie de Wilson. *Presse Médicale*, juin 1920, n° 39.
- MORAULT. — Acidose chez les aliénés. *Thèse Paris*, 1921.
- MOREL MOURIQUAND. — Coeff. azot. du sang des I. Hép. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1913.
- NOEL. — Données récentes sur l'histo-physiologie du foie. *Journal de Médecine de Lyon*, mars 1923, n° 70.
- ODDO. — Troubles du métabolisme azote dans l'ictère catarrhal. *Thèse de Paris*, 1920.

- PAISEAU. — Elimination et rétention de l'urée dans l'organisme malade. *Thèse de Paris*, 1906.
- POLICARD. — Histo-physiologie des méninges et du liquide céphalo-rachidien. *Journal de Médecine de Lyon*, octobre 1921, n° 42.
- PILLET et ETIENNE. — Lésions du foie dans l'éclampsie avec ictère. *Nouvelles Archives d'Ostétrique et Gynécologie*, 1879, p. 313.
- SODERHERGH. — *Acta medica Scandinavica*, 1922.
- SOURDEL. — Ictères aigus avec syndrome méningé. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 mai 1912, p. 739.
- TARGOWLA. — Azotémie et acidose dans la confusion mentale. *Presse Médicale*, 15 mars 1922.
- TERRIS. — Symptômes d'alarme de la méningite tuberculeuse. *Gazette des Hôpitaux*, avril 1923, n° 27.
- TRIAIRE. — Contribution à l'étude du chimisme hémoméningé dans quelques états nerveux. *Thèse de Montpellier*, 1922-1923.
- TRUELLE et CORNET. — Méningite terminale chez un urémique. *Société de Clinique mentale*, Paris, 20 avril 1914. Cité dans *Presse Médicale*, 1914, p. 325.
- URECHIA et ELEKES. — *Arch. Internat. Neurologie*, janvier 1923.
- VILLARET, BÉNARD et BLUM. — Etiologie des cirrhoses chroniques, dites alcooliques. *Archives Mal. App. digestif et nutrition*.
- WIDAL, ABRAMI, IANCOVESCO. — *Presse Médicale*, déc. 1920, n° 91.
- WILSON. — Questions neurologiques d'actualité, 1921.
- WITHLA. — Uroémie in aff. of the Liver. Dublin, *Journ. of Med.*, 1876.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	9
Chapitre premier. — Historique	11
Chapitre II. — Le syndrome méningé	17
Chapitre III. — Diagnostic des différentes causes du syndrome méningé de la cirrhose.	25
Chapitre IV. — Observations	43
Chapitre V. — Physiopathologie de l'insuffisance hépatique. Méthode d'exploration fonctionnelle	69
Chapitre VI. — Expérimentation	111
Chapitre VII. — Quelques hypothèses	119
Conclusions	129
Bibliographie	133
